

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

**BACTERIEMIAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS**

TESIS DOCTORAL  
Octavio Corral Pazos de Provens  
Madrid, 1995

**D. JUAN J. PICAZO DE LA GARZA, CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA  
MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLU-  
TENSE DE MADRID Y D. JOSÉ ROMERO VIVAS, PROFESOR ASOCIADO  
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CARLOS**

**Certifican**, que el trabajo titulado "Bacteriemias en pacientes con neoplasias", que  
presenta D. Octavio Corral Pazos de Provens como trabajo de Tesis para  
alcanzar el grado de Doctor en Medicina, reúne las características necesarias  
y suficientes para su presentación.

Y para que conste expedimos y firmamos el presente certificado en Madrid,  
a 17 de Marzo de 1995



Fdo: Juan J. Picazo de la Garza



Fdo: José Romero Vivas

A mi padre.

A mi madre.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más sincero y profundo agradecimiento al Prof. Juan J. Picazo de la Garza por su constante ayuda y apoyo y por haber puesto a mi disposición todos los recursos humanos y materiales posibles para la realización de esta tesis.

Deseo expresar muy especialmente mi agradecimiento al Dr. J. Romero Vivas por haber dirigido este trabajo y por su constante estímulo y apoyo, sin el cual no hubiera sido posible llevar a cabo este estudio.

Al Dr. J. Díaz-Mediavilla, por haber puesto a mi disposición sus profundos conocimientos en el campo de la Hematología.

También quiero expresar mi gratitud a todas las personas del Servicio de Microbiología Clínica y del Servicio de Hematología Clínica del Hospital Universitario San Carlos que de alguna manera hayan contribuido a la realización de este trabajo.

Agradezco muy sinceramente a la Dra. M. Rubio Alonso toda la ayuda prestada.

A la Dra. M. L. Palau Beato que me cedió los datos iniciales.



***INDICE***

<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
1.-Defectos en las defensas del huésped. Riesgo de infección	3
1.1.-Neutropenia	3
1.2.-Déficit de la inmunidad celular	7
1.3.-Déficit de la inmunidad humoral	8
1.4.-Obstrucción de los orificios naturales	9
1.5.-Rotura de las barreras anatómicas	9
2.-Cambios en la etiología de las bacteriemias	10
3.-Características clínicas de las infecciones	14
3.1.-Bacteriemia	15
3.2.-Infecciones del tracto orofaríngeo	16
3.3.-Infecciones pulmonares	16
3.3.1.-En pacientes neutropénicos	16
3.3.2.-En pacientes con déficit de la inmunidad celular	17
3.4.-Infecciones de la piel y tejidos blandos	18
3.5.-Infecciones relacionadas con el catéter	19
3.6.-Meningitis	19
3.7.-Otros sitios de infección	20
4.-Diagnóstico	20
4.1.-Historia clínica y examen físico	20
4.2.-Exámenes complementarios	23
5.-Tratamiento antibiótico	24
5.1.-Principios generales	25
5.2.-Dosis, intervalo y vía de administración	26
5.3.-Tratamiento antibiótico empírico	27
5.3.1.-Asociaciones de antibióticos	27
5.3.2.-Monoterapia	29

5.3.3.-Utilización empírica de glicopéptidos	30
5.4.-Tratamiento empírico de las infecciones fúngicas	31
5.5.-Tratamiento empírico de las infecciones parasitarias	34
5.6.-Tratamiento empírico de las infecciones víricas	35
6.-Prevención de la infección	35
6.1.-Profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos	36
6.1.1.-Profilaxis con antibióticos orales no absorbibles	37
6.1.2.-Profilaxis con antibióticos orales absorbibles	37
6.1.3.-Profilaxis de las infecciones por microorganismos Gram positivos	39
6.2.-Profilaxis de las infecciones fúngicas	40
6.3.-Profilaxis en pacientes con déficit de la inmunidad celular	43
6.4.-Profilaxis en pacientes con déficit de la inmunidad humoral	45
<b>OBJETIVOS</b>	47
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	50
1.-Hospital	51
1.1.-Laboratorio	53
1.2.-Servicio de Hematología Clínica	53
1.3.-Servicio de Oncología	54
2.-Bacteriemias. Protocolo clínico	55
2.1.-Diseño del estudio	55
2.2.-Definiciones	56
2.3.-Características de los pacientes	56
2.3.1.-Datos generales	56
2.3.2.-Factores predisponentes	57
2.3.3.-Enfermedades de base	57
2.3.4.-Situación clínica	58

2.3.5.-Focalidad y tipo de infección	58
2.3.6.-Tratamiento y evolución	60
2.4.-Datos de laboratorio	61
2.5.-Análisis estadístico	61
3.-Estudio de colonización en pacientes hematológicos neutropénicos. Estudio comparativo de la eficacia de vancomicina, norfloxacin y fluconazol versus norfloxacin y fluconazol como pautas de desconta- minación intestinal selectiva	62
3.1.-Diseño del estudio	62
3.2.-Pautas terapéuticas	63
3.3.-Criterios de inclusión	63
3.4.-Comienzo del tratamiento	64
3.5.-Motivos de suspensión del tratamiento profiláctico	64
3.6.-Características de los pacientes	64
3.6.1.-Datos generales	64
3.6.2.-Factores predisponentes	65
3.6.3.-Enfermedades de base	65
3.6.4.-Randomización	65
3.6.5.-Evolución	66
3.6.5.1.-Toma de muestras	66
3.6.5.2.-Evaluación clínica	66
3.6.5.3.-Evaluación Microbiológica	67
3.6.5.4.-Evaluación de la tolerancia	67
3.7.-Mecánica del estudio	68
4.-Episodios de neutropenia en pacientes con leucemia aguda mieloide. Riesgo de infección	69
4.1.-Diseño del estudio	69

4.2.-Hoja de recogida de datos	69
4.3.-Definiciones	69
5.-Material y método de laboratorio	71
5.1.-Cultivos de vigilancia de las pautas de profilaxis	71
<b>RESULTADOS</b>	73
1.-Bacteriemias en Hematología	74
1.1.-Población general	74
1.1.1.-Enfermedades de base	77
1.1.2.-Factores predisponentes	78
1.1.3.-Tipo de microorganismo	78
1.1.4.-Focalidad infecciosa	79
1.1.5.-Antibioterapia	80
1.1.6.-Evolución	81
1.2.-Estudio comparativo de los pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos	90
1.2.1.-Enfermedades de base	92
1.2.2.-Factores predisponentes	92
1.2.3.-Tipo de microorganismos	93
1.2.4.-Focalidad infecciosa	95
1.2.5.-Antibioterapia	102
1.2.6.-Evolución	103
1.3.-Análisis univariante y multivariante de la mortalidad en los pacientes hematológicos	114
1.3.1.-Análisis univariante	114
1.3.1.1.-Enfermedades de base	115
1.3.1.2.-Tipo de microorganismos	116
1.3.1.3.-Focalidad infecciosa	117

1.3.2.-Análisis multivariante	118
1.4.-Análisis univariante y multivariante de la mortalidad en pacientes hematológicos neutropénicos	124
1.4.1.-Análisis univariante	124
1.4.1.1.-Enfermedades de base	125
1.4.1.2.-Tipo de microorganismos	126
1.4.1.3.-Focalidad infecciosa	127
1.3.2.-Análisis multivariante	128
1.5.-Episodios de neutropenia en pacientes con leucemia mieloide aguda	132
1.5.1.-Episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda	133
2.-Bacteriemias en oncología	135
2.1.-Población general	135
2.1.1.-Enfermedades de base	138
2.1.2.-Factores predisponentes	138
2.1.3.-Tipo de microorganismos	139
2.1.4.-Focalidad infecciosa	140
2.1.5.-Antibioterapia	141
2.1.6.-Evolución	141
2.2.-Estudio comparativo de los pacientes oncológicos neutropénicos y no neutropénicos	145
2.2.1.-Enfermedades de base	146
2.2.2.-Factores predisponentes	146
2.2.3.-Tipo de microorganismos	147
2.2.4.-Focalidad infecciosa	152
2.2.5.-Antibioterapia	152

4.-Estudio de colonización en pacientes hematológicos neutropénicos. Estudio comparativo de la eficacia de vancomicina, norfloxacin y fluconazol versus norfloxacin y fluconazol como pautas de desconta- minación intestinal selectiva	192
4.1.-Pauta A (VNF)	192
4.1.1.-Colonización	194
4.1.1.1.-Nariz	194
4.1.1.2.-Faringe	194
4.1.1.3.-Axila	195
4.1.1.4.-Heces	195
4.2.-Pauta B (NF)	196
4.2.1.-Colonización	197
4.2.1.1.-Nariz	197
4.2.1.2.-Faringe	197
4.2.1.3.-Axila	198
4.2.1.4.-Heces	198
4.3.-Aparición de microorganismos Gram positivos resistentes a vancomicina en las heces	199
4.4.-Aparición de microorganismos Gram negativos resistentes a norfloxacin en las heces	199
<b>DISCUSION</b>	207
<b>CONCLUSIONES</b>	230
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	234

## ***INTRODUCCION***



Los pacientes con enfermedades neoplásicas o hematológicas tienen un elevado riesgo de desarrollar un proceso infeccioso cuando se produce el déficit de uno o más de los mecanismos de defensa del huésped (neutropenia, déficit de la inmunidad celular, déficit de la inmunidad humoral, alteraciones del complemento, esplenectomía y rotura de las barreras anatómicas). La enfermedad de base del paciente junto con uno u otro tipo de déficit en los mecanismos de defensa del huésped van a ser los principales factores que van a determinar el tipo de infección<sup>1</sup> (Tabla I).

En la mayoría de los centros se ha logrado aumentar la tasa de supervivencia de los enfermos con enfermedades neoplásicas o hematológicas incluso después de períodos prolongados de neutropenia. Esto ha sido posible gracias al mejor conocimiento que se tiene de la epidemiología de la infección en los diferentes déficits de inmunidad, a la aparición de nuevos y potentes antimicrobianos y al establecimiento de normas de actuación y manejo del enfermo<sup>2</sup>.

El empleo de potentes fármacos inmunosupresores en pacientes con leucemia, linfoma y otras neoplasias junto con el aumento del número de pacientes trasplantados ha provocado un mayor número de enfermos con alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped con un elevado riesgo de infección. Además, el pronóstico de estos pacientes depende en la mayoría de los casos de la evolución de estas infecciones. Por todo ello, tiene una gran importancia disminuir la frecuencia de las infecciones que complican estos procesos y, cuando se producen, conseguir el tratamiento óptimo de las mismas. La elección de antimicrobianos con fines terapéuticos o profilácticos se basa en una serie de consideraciones que desarrollaremos a continuación.

## 1.-DEFECTOS EN LAS DEFENSAS DEL HUESPED. RIESGO DE INFECCION.

### 1.1.-Neutropenia.

La neutropenia es un fenómeno que se presenta en pacientes con situaciones clínicas muy variadas y les predispone a padecer infecciones graves. Dichas infecciones tienen unos rasgos comunes, que justifican una aproximación clínica conjunta, independientemente de la causa de la neutropenia.

Los neutrófilos constituyen el principal mecanismo de defensa frente a infecciones causadas por bacterias como enterobacterias y *Pseudomonas*, y hongos como *Candida* y *Torulopsis*. La neutropenia aparece en pacientes con neoplasias o trasplantados que reciben tratamiento inmunosupresor, y en aquellos casos de aplasia medular. Además, en estos pacientes pueden asociarse defectos funcionales de las células fagocíticas que disminuyen la quimiotaxis, la fagocitosis y la capacidad de destruir los microorganismos intracelulares fagocitados. El riesgo de infección y la gravedad de las mismas está directamente relacionado con el número absoluto de neutrófilos circulantes<sup>3-5</sup>. La incidencia de infección se eleva dramáticamente cuando el número de neutrófilos circulantes desciende por debajo de 500 por  $\mu$ l. Los pacientes con una cifra de neutrófilos inferior a 100 por  $\mu$ l tienen una media de 2.5 infecciones por cada 100 días de neutropenia, de las cuales 1.5 son bacteriemias. Además, conllevan un peor pronóstico, una peor respuesta al tratamiento y una mortalidad más elevada que aquellos con un nivel de neutrófilos más elevado<sup>5-8</sup>.

**Tabla I. RELACION DEL TIPO DE DEFICIT INMUNOLOGICO CON ENFERMEDAD SUBYACENTE Y PATOGENO MAS FRECUENTE\***

DEFECTO INMUNE	ENFERMEDAD	BACTERIA	HONGO	PARASITO	VIRUS
Neutrófilos	Leucemia aguda Quimioterapia	<i>S.pyogenes</i> <i>S.aureus</i> Enterobacterias <i>P.aeruginosa</i> Enterococos	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> <i>Trichosporon</i> <i>Fusarium</i>		
Linfocitos T	Hodgkin Quimioterapia T.médula ósea SIDA	<i>L.monocytogenes</i> <i>Salmonella</i> <i>Nocardia</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Legionella</i> <i>R.equi</i>	<i>Cryptococcus</i> <i>Candida</i> <i>Histoplasma</i> <i>Coccidioides</i> <i>Penicillium</i>	<i>Pneumocystis</i> <i>Toxoplasma</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Strongyloides</i> <i>Leishmania</i> <i>Isospora</i>	Sarampión Herpes simplex Varicela-Zoster Citomegalovirus Adenovirus Epstein-Barr
Linfocitos B Gammaglobulinas	Mieloma múltiple Leucemia linfática crónica T.médula ósea SIDA	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>N.meningitidis</i>		<i>Pneumocystis</i> <i>Giardia lamblia</i>	Echovirus
Complemento	Defecto congénito	<i>Neisseria</i>			
Bazo	Laparotomía por Hodgkin Post-trauma	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>N.meningitidis</i>		<i>Plasmodium</i> <i>Babesia</i>	

\* Modificado de D. Armstrong. Clin. Infect. Dis. 1993;17(Suppl.2):S318-S321.

La rapidez de la instauración de la neutropenia y la duración de ésta son otros factores que incrementan el riesgo de infección<sup>5</sup>. Las infecciones aparecen con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas durante la inducción a la remisión o recaída<sup>10,17</sup> y en casi la mitad de los casos la infección aparece durante el primer día de neutropenia<sup>10</sup>. En los pacientes en que se instaura bruscamente la neutropenia, aumenta más el riesgo de infección que en aquellos en que el número de neutrófilos desciende lentamente. Por ello, las leucemias mieloblásticas agudas son las que presentan una mayor incidencia y gravedad de éstas infecciones<sup>8-11</sup>.

Si la neutropenia es prolongada y profunda, hay un mayor riesgo de infecciones por hongos y por bacterias resistentes. La posibilidad de infección por hongos, especialmente aquellos del género *Candida*, aumenta dramáticamente después del séptimo día de neutropenia y debe sospecharse en aquellos casos de fiebre persistente que no ha respondido a una semana de tratamiento antibacteriano de amplio espectro<sup>36,37,273</sup>. Los factores que predisponen a la infección por hongos incluyen una hospitalización prolongada, una antibioterapia previa que pueda producir cambios en la flora saprofita y que produzca un sobrecrecimiento de los hongos, el tratamiento con corticoides, los catéteres y la no resolución de la enfermedad de base.

Los pacientes con neutropenia tienen diferentes grados de defectos en sus defensas frente a la infección como consecuencia de diferentes circunstancias entre las que se encuentran el tipo de enfermedad de base que padecen y el empleo de maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Además, la quimioterapia también tiene capacidad de inducir diferentes

grados de neutropenia. Así, las antraciclinas, la mayor parte de los agentes alquilantes y las nitrosoureas pueden inducir un grado de mielosupresión entre moderado y severo. Por otro lado, vincristina, bleomicina y L-asparaginasa pueden no inducir neutropenia o ser muy leve<sup>194</sup>. Además, diferentes citostáticos inducen neutropenia en diferentes momentos a partir de su administración, por ejemplo, la neutropenia que inducen las nitrosoureas (BCNU, CCNU) generalmente es tardía en el tiempo a partir de su administración. (Tabla II).

**Tabla II. GRADOS DE NEUTROPENIA INDUCIDA POR AGENTES CITOSTATICOS\*.**

GRADO DE NEUTROPENIA	AGENTE CITOSTATICO
Ninguno	-L-asparaginasa -Bleomicina -Vincristina
Débil	-Vincristina -Metotrexate -ARA-C (bolus)
Moderado	-Cisplatino -Procarbazona -Dacarbazona -VP-16 -VM-26 -Vindesina -Metotrexate -5-Fluorouracilo -Carboplatino
Severo	-Vinblastina -Nitrosoureas (BCNU, CCNU) -Ifosfamida -Ciclofosfamida -ARA-C (infusión) -Doxorrubicina -Epirubicina -Mitoxantrone

\* Modificado de Gurney H. *Clinician*. 1989; 7: 2-10.

## 1.2.-Déficit de la inmunidad celular.

Los pacientes con déficit de inmunidad celular, como ocurre en la enfermedad de Hodgkin, otros linfomas, quimioterapia, radioterapia e inmunodepresión relacionada con trasplantes<sup>12</sup> (médula ósea, riñón, hígado, corazón) están predispuestos a sufrir infecciones por microorganismos intracelulares como *Salmonella*, *Micobacterium*, *Nocardia*, *Listeria*, *Legionella*, hongos como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, virus como *Varicella zoster*, *Cytomegalovirus*, virus de *Epstein-Barr*, virus *Herpes Simplex*, *Adenovirus* y protozoos como *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*<sup>13</sup> y *Cryptosporidium* y de helmintos como *Strongyloides stercoralis*. Estas infecciones pueden representar una reactivación de microorganismos en fase latente como *M. tuberculosis* o pueden representar una nueva enfermedad infecciosa que sigue a una primoinfección o a episodios repetidos de exposición a un microorganismo. Kaplan determinó que el riesgo de desarrollar tuberculosis es mayor en los pacientes con neoplasia que en los pacientes sin neoplasia, y que de los pacientes con linfoma o con enfermedad de Hodgkin que desarrollan tuberculosis el 48% mueren. Otro punto importante a tener en cuenta es la reciente aparición de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniacida y otros tuberculostáticos informados por los CDC. Las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* son más frecuentes en pacientes con SIDA, pero también se pueden producir en pacientes con cáncer de pulmón, leucemia de células peludas o tricoleucemia y en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, llegando a ser responsables del 27% de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en pacientes con cáncer<sup>1</sup>.

Entre los hongos, *Cryptococcus* es el que mayor aumento ha tenido debido

a la gran incidencia entre los pacientes con SIDA. También se puede producir infección criptocócica en pacientes con linfoma, en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y en aquellos que reciben tratamiento con corticoides. Así mismo, el aumento en el uso de los corticoides ha producido también un aumento en la incidencia de aspergilosis debido a alteraciones en la función de los macrófagos y de los linfocitos T.

Los pacientes con déficit de la inmunidad celular también pueden sufrir infecciones graves por virus y parásitos. Algunos autores<sup>1</sup> sugieren que el aciclovir puede ser útil en la profilaxis y tratamiento de las infecciones por virus *Herpes simplex* y *Varicella-zoster* y el ganciclovir para prevenir la neumonitis por *Cytomegalovirus* en pacientes con infección asintomática por este virus<sup>14-15</sup>. La neumonía por *Pneumocystis carinii*<sup>271</sup> es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes con SIDA; sin embargo, es poco frecuente entre los pacientes con neoplasias y los corticoides a altas dosis parecen ser el factor de riesgo más importante para el desarrollo de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Los corticoides también suponen un riesgo de reactivación de toxoplasmosis. Las infecciones por *Strongyloides stercoralis* han aumentado en la última década, sobre todo en pacientes sometidos a trasplante de riñón, linfoma, leucemia y los que reciben corticoides.

### 1.3.-Déficit de la inmunidad humoral.

Los defectos de la inmunidad humoral se asocia en general a infecciones por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* (microorganismos encapsulados) que revela la incapacidad de opsonizar a estos microorganismos. El paradigma más evidente de este defecto es el mieloma múltiple con producción

anormal de gammaglobulinas y los pacientes esplenectomizados.

#### **1.4.-Obstrucción de los orificios naturales.**

Además de estos defectos de inmunidad celular o humoral, los pacientes con enfermedades neoplásicas o hematológicas pueden presentar otras alteraciones de los mecanismos de defensa contra la infección como es el caso de obstrucción a nivel del tracto urinario en los cánceres retroperitoneales o la obstrucción bronquial en el cáncer de pulmón. La obstrucción total o parcial produce estasis de los fluidos corporales y puede producirse sobrecrecimiento de microorganismos que normalmente son colonizantes y que posteriormente podrían producir infecciones.

#### **1.5.-Rotura de las barreras anatómicas.**

En estos pacientes existe con frecuencia una rotura de las barreras cutáneomucosas que favorecen la penetración de los microorganismos; es el caso de la mucositis asociada a la quimioterapia o las alteraciones en la mucosa del tracto gastrointestinal. Este grupo de pacientes es a menudo portador de catéteres intravenosos durante períodos prolongados, lo que favorece la entrada de diversos microorganismos al interior del torrente circulatorio.

En muchos de estos pacientes existen otras circunstancias concomitantes como intervenciones quirúrgicas, el sondaje vesical, administración de complejos de nutrición parenteral contaminados, etc. Estos pacientes con frecuencia necesitan transfusiones que pueden ser el vehículo por el que adquieren ciertas infecciones como hepatitis o citomegalovirus. Por fin, otra vía de adquisición de infección es la vía aérea, como es el caso de la gripe, la *Legionella* o *Aspergillus*.



Estos pacientes pueden estar sujetos a infecciones por microorganismos como *S. aureus* del que pueden ser portadores nasales o adquirir la infección vehiculizados por las manos del personal sanitario.

## **2.-CAMBIOS EN LA ETIOLOGIA DE LAS BACTERIEMIAS.**

Junto a la coincidencia de esta alteración en los mecanismos de defensa frente a la infección, estos pacientes están colonizados por microorganismos resistentes a los antibióticos como consecuencia de la estancia hospitalaria prolongada y la antibioterapia previa. Una mayoría de los pacientes hospitalizados se colonizan en su orofaringe por bacilos gramnegativos que pueden posteriormente producir infección.

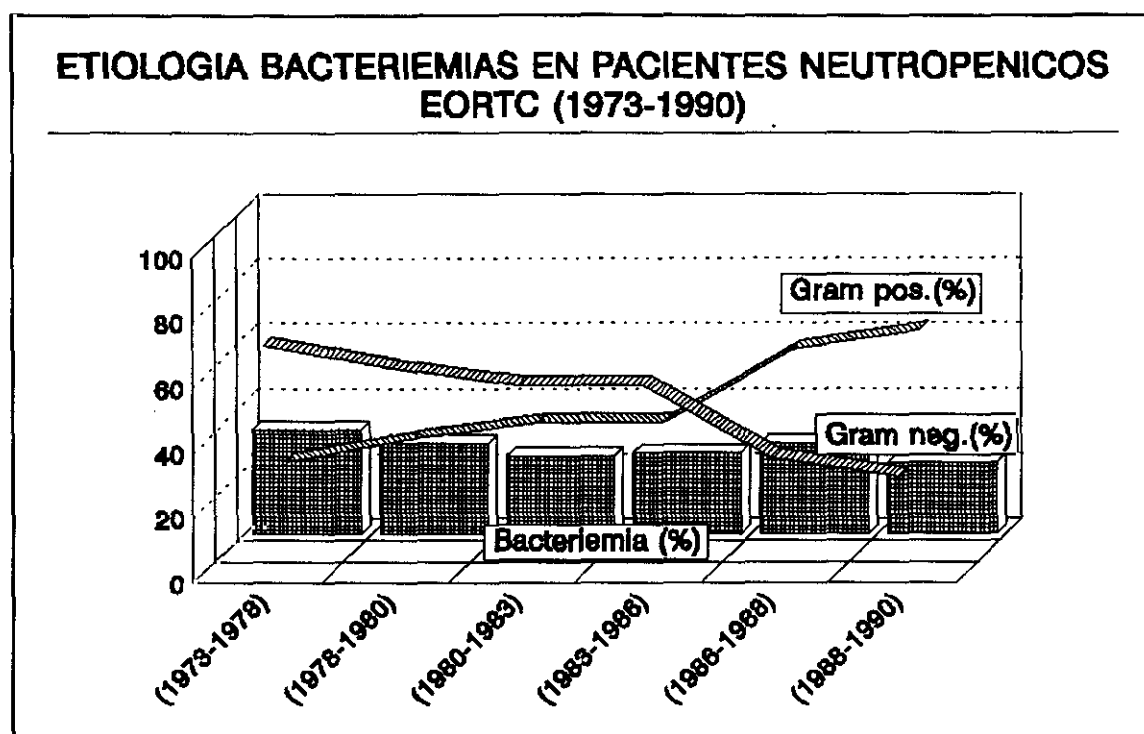
La mayoría de las infecciones son de origen endógeno<sup>1</sup> y en ello tiene una enorme importancia la flora microbiana. Schimpff<sup>16</sup> demostró que el 86% de los microorganismos responsables de infecciones en pacientes neutropénicos se aislaban en cultivos de vigilancia antes del episodio de infección y muchos de estos microorganismos se adquirían durante la hospitalización de los pacientes<sup>17</sup>. La adquisición de los microorganismos puede realizarse por transmisión directa por el personal sanitario, por vía aérea, por el agua y por el alimento, o a través de catéteres intravasculares.

Los microorganismos causantes de las infecciones en pacientes con enfermedades neoplásicas o hematológicas son muy variados y dependen de diversos factores como los defectos en las defensas del huésped, el déficit de inmunidad asociado, la colonización por microorganismos, etc. Sin embargo, en determinadas enfermedades en las que se pueden producir déficits asociados de

inmunidad, va a ser la neutropenia el principal factor responsable de las infecciones. El uso rutinario de un tratamiento antibiótico empírico en pacientes neutropénicos febriles ha disminuido la morbi-mortalidad derivada, fundamentalmente, de la sepsis por microorganismos Gram negativos. Sin embargo, a lo largo de la última década se ha incrementado notablemente la incidencia de infecciones por microorganismos Gram positivos en estos pacientes<sup>7,34,124,149,279,281</sup>. En porcentaje, la proporción de bacterias Gram negativas/Gram positivas era de 80/20 y en los últimos 4-6 años se ha invertido. La razón de este cambio puede ser explicada por tres hechos que han concurrido en los últimos años: en primer lugar, el uso cada vez más extendido de catéteres vasculares centrales<sup>52,95,96,150</sup> durante largos periodos de tiempo (Port-a-Cath, Hickman, etc.) para la administración de la quimioterapia, nutrición parenteral, transfusiones, etc., lo que puede suponer una importante fuente de infecciones causadas por cocos Gram positivos, especialmente *Staphylococcus epidermidis* de procedencia preferentemente cutánea. En segundo lugar, el uso de quinolonas como profilaxis en los pacientes neutropénicos, que se ha generalizado por varias razones: 1) Gran volumen de distribución, 2) Amplio espectro de actividad contra Gram positivos y bacterias aerobias Gram negativas, 3) Preserva la flora anaerobia intestinal, lo que impide la colonización intestinal por otras bacterias patógenas, 4) Alcanza niveles terapéuticos en sangre y tejidos cuando se administran por vía oral, y 5) Escasa frecuencia de bacterias Gram negativas que desarrollan resistencia a estos antibióticos. En tercer lugar, el uso de quimioterapia más agresiva que produce daño en las mucosas del tracto gastrointestinal y del tracto respiratorio, favoreciendo así el paso de microorganismos Gram positivos que habitualmente colonizan estas superficies. Snyderman et al.<sup>151</sup> también relacionan el aumento de infecciones por Gram positivos con el uso de interleuquina-2 como antitumoral.

En diferentes series se ha podido constatar en los últimos años este cambio en el espectro etiológico de estas infecciones. Por una parte, ha aumentado el porcentaje de microorganismos grampositivos<sup>18-20,235,241</sup>, (*Staphylococcus coagulasa* negativo y *Streptococcus* orales) y ha disminuido el de los bacilos gramnegativos, incluidas *Pseudomonas aeruginosa*<sup>21,165</sup>. Aún así, *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>18,22,23</sup> son los bacilos Gram negativos más frecuentes y recientemente se ha implicado a especies de *Enterobacter*<sup>165</sup> y de *Citrobacter*<sup>239</sup> en paciente con leucemia aguda como una causa importante de bacteriemia nosocomial. Parece ser que la bacteriemia por estreptococos, cada vez más frecuente en los pacientes neutropénicos con cáncer<sup>169,170,212</sup> y responsable de hasta el 30% de las bacteriemias en algunas series<sup>20</sup>, podría tener su puerta de entrada en la orofaringe, especialmente en aquellos pacientes con mucositis secundaria a tratamiento antineoplásico agresivo<sup>235</sup>, sobre todo con altas dosis de arabinósido de citosina<sup>235,241</sup>. La bacteriemia por enterococo, cada vez más frecuente en nuestro medio, podría estar relacionada con la utilización de cefalosporinas de tercera generación y de fluoroquinolonas. Durante un período de 17 años, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha documentado un incremento en la incidencia de bacteriemias por microorganismos Gram positivos desde el 29% hasta el 69%<sup>6,29,30,31,152,193</sup> (Figura 1). En el momento actual la bacteriemia por Gram positivos representa el 55-60% de todos los episodios de bacteriemia en pacientes con cáncer. Estos cambios en la proporción entre Gram negativos y Gram positivos parece deberse entre otras causas, a la utilización de catéteres intravenosos, a la mayor frecuencia de mucositis en pautas de quimioterapia más agresivas y a nuevas pautas de profilaxis antibiótica que en los últimos años incluyen fluorquinolonas.

Los hongos son una causa frecuente de infección en estos pacientes y se ha



**Figura 1.** Incidencia de bacteriemia por Gram positivos (EORTC).

encontrado en algunos hospitales que alrededor del 20% de los pacientes neutropénicos tienen infecciones fúngicas. *Candida albicans* y otros microorganismos del género *Candida*<sup>24,273</sup> son los microorganismos más frecuentemente implicados, llegando a ser el 51% de todos los hongos implicados<sup>1</sup>. El espectro de la candidiasis diseminada en el paciente neutropénico está cambiando, aumentando en frecuencia la forma crónica también llamada hepatoesplénica o candidiasis sistémica crónica<sup>26</sup>. Entre los factores responsables de este cambio se encuentran el daño prolongado en las mucosas debido a la quimioterapia o a infecciones virales, el mayor uso de antibióticos de amplio espectro y los períodos más prolongados de neutropenia secundaria a una quimioterapia más agresiva<sup>237</sup>. Otras levaduras, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *T. glabrata* también están aumentando en frecuencia. Las infecciones por *C. parapsilosis* y *T. glabrata* se han relacionado con el uso de catéteres

intravasculares y las infecciones por *C. krusei* pueden estar relacionadas con el uso de antifúngicos azoles como profilaxis. *Aspergillus* y *Mucor* les siguen en frecuencia. La granulocitopenia prolongada parece ser el factor de riesgo más importante para desarrollar enfermedad invasiva por *Aspergillus*<sup>26</sup>. Hasta hace pocos años, la especie más frecuente que producía enfermedad invasiva era *A. fumigatus*; sin embargo, en los últimos años se ha producido un cambio y es *A. flavus* la causa más importante de aspergilosis<sup>27</sup>. Este cambio puede haberse debido al uso de adrenocorticosteroides como parte de la quimioterapia que reciben estos pacientes. Recientemente diferentes hongos oportunistas se han encontrado con una frecuencia creciente como causa de infección en este grupo de pacientes, como *Alternaria*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Exerohilum*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Trichosporon* y *Pseudoallescheria boydii*<sup>28</sup>. Los virus y los parásitos son en general causas menos frecuentes de infección.

### 3.-CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS INFECCIONES.

Las manifestaciones clínicas de infección en pacientes con enfermedades neoplásicas o hematológicas son en general poco específicas. La fiebre es el dato más orientador de la presencia de infección<sup>274</sup>. Entre el 50 y 70% de los neutropénicos con fiebre tienen una infección documentada y en aproximadamente un tercio de los casos existe focalidad infecciosa<sup>21</sup> de las que pulmón, catéteres intravenosos, piel y tejidos blandos, orofaringe y tracto urinario son las localizaciones más frecuentemente encontradas<sup>121</sup>. Alrededor del 25% de los pacientes neutropénicos con fiebre tienen hemocultivos positivos<sup>29-32</sup>, sin embargo, en el 30% de estos casos no se encuentra una puerta de entrada de la infección y se asume que se deben a invasión a través de pequeñas ulceraciones en la mucosa gastrointestinal<sup>33</sup>.

El grupo de la EORTC ha informado que aproximadamente el 20% de los episodios febriles en pacientes neutropénicos la infección se documenta microbiológicamente con bacteriemia, otro 20% se documenta microbiológicamente sin bacteriemia, otro 20% se documenta clínicamente y el resto permanecen como fiebre de origen desconocido.

### **3.1.-Bacteriemia.**

Se deben extraer hemocultivos ante la presencia de un episodio febril cuando los datos clínicos y exploratorios hacen sospechar que se trata de un proceso infeccioso.

Las infecciones pueden aparecer como un episodio agudo de enorme gravedad como ocurre en el caso de bacilos gramnegativos o como un cuadro febril en pacientes en buena situación clínica, lo que es más frecuente en el caso de cocos grampositivos<sup>34</sup>. La descripción reciente de septicemias por *S. viridans* de evolución muy grave en pacientes neutropénicos<sup>20,35,235,241</sup> ilustra la escasa correlación de la clínica con la etiología en casos concretos. Bodey<sup>35</sup> y otros autores<sup>50,51,168-175,235</sup> han descrito en los últimos años cuadros fulminantes de shock séptico por estreptococos, especialmente en receptores de trasplante de médula ósea<sup>35,169-175</sup>. Este cuadro clínico, denominado "alpha strep shock syndrome", se ha descrito como un cuadro de hipotensión, rash, descamación palmar y distress respiratorio. Elting et al.<sup>36</sup>, en un estudio casos-control para identificar los factores predisponentes, encuentran que este síndrome afecta a enfermos neutropénicos sometidos a quimioterapia que han recibido profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol o fluoroquinolonas. La mortalidad en este estudio fue del 26% de los casos de septicemia estreptocócica, frente a un 4% de mortalidad por

septicemias debidas a otros microorganismos gram positivos.

### **3.2.-Infecciones del tracto orofaríngeo.**

Los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva desarrollan con frecuencia estomatitis y ulceraciones en la mucosa oral que son dolorosas y que impiden o dificultan la deglución de alimentos y de medicación. La gingivoestomatitis y las lesiones periodontales también son muy frecuentes en pacientes con leucemia aguda. Además, estas lesiones pueden ser la puerta de entrada de infecciones por microorganismos presentes en la cavidad oral.

### **3.3.-Infecciones pulmonares.**

#### **3.3.1.-En pacientes neutropénicos.**

Es frecuente encontrar síntomas y signos de infección pulmonar en los pacientes neutropénicos, tanto como foco primario de infección como complicación de una septicemia. En muchas ocasiones las radiografías de tórax no muestran infiltrados pulmonares significativos.

Los pacientes neutropénicos con infección pulmonar causada por bacilos Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* grupo *viridans* o por hongos, tienen un peor pronóstico.

La aspergilosis es una causa frecuente de infección pulmonar. Aunque *Aspergillus* spp. es ubicuo, su aislamiento en secreciones respiratorias de pacientes

neutropénicos debe ser tenido en cuenta y no ignorarlo como una probable contaminación. Una consolidación pulmonar que se va cavitando progresivamente es muy sugestiva de aspergilosis pulmonar o de mucormicosis. El pronóstico de la aspergilosis pulmonar depende de un precoz diagnóstico, un tratamiento agresivo, buen control de la enfermedad de base y recuperación de la cifra de neutrófilos. La erradicación de *Aspergillus* spp. del pulmón es difícil de lograr, por lo que las recaídas son frecuentes en pacientes con leucemia aguda que sufren varios ciclos de quimioterapia intensiva.

Los virus, principalmente *Cytomegalovirus*, también pueden ser agentes responsables de infecciones pulmonares en estos pacientes, sobre todo en aquellos que han sufrido trasplante de médula ósea.

### **3.3.2.-En pacientes con déficit de la inmunidad celular.**

La neumonía por *Pneumocystis carinii* se presenta en estos pacientes con fiebre, tos seca, disnea y discretos infiltrados en la radiografía de tórax que evolucionan a neumonía intersticial. Los síntomas y signos de este tipo de neumonía a menudo comienzan cuando se interrumpe la terapia con corticosteroides.

La neumonía por *Legionella pneumophila* se suele presentar con un cuadro clínico diferente y con signos de consolidación en la radiografía de tórax. Se puede acompañar de cefaleas, síntomas gastrointestinales e insuficiencia renal.

La tuberculosis puede ser difícil de diagnosticar en estos pacientes, especialmente en aquellos con esputos no productivos. Esta infección es algo más



frecuente en pacientes con linfoma y con enfermedad de Hodgkin.

### **3.4.-Infecciones de la piel y tejidos blandos.**

Las manifestaciones cutáneas de infección pueden representar el foco primario de infección o ser el resultado de émbolos sépticos.

Las lesiones localizadas en la cara generalmente son causadas por *Staphylococcus aureus*. En pacientes con estomatitis herpética las lesiones pueden alcanzar a los labios y alrededores de la boca.

La celulitis perianal es frecuente en pacientes neutropénicos con leucemia aguda monocítica o mielomonocítica y se presenta como lesiones dolorosas sin formación de abscesos. Es necesario la rápida instauración de antibioterapia ya que es una fuente importante de bacilos Gram negativos. Sin embargo, la incidencia de este tipo de infección ha disminuido gracias a las mejores pautas de profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos.

Los sitios de punción cutánea (agujas de goteos, extracciones de sangre, aspiración de médula ósea, etc.) pueden ser zonas de infección por estafilococos, *Corynebacterium JK*, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. En los pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* se puede encontrar una lesión típica llamada "ecthyma gangrenosum" como resultado de trombosis de pequeños vasos sanguíneos y de la necrosis cutánea.

El hallazgo de lesiones cutáneas papulares múltiples o de exudados retinianos es muy sugestivo de candidiasis diseminada, pero ésta es muy poco frecuente. La

Fusariosis a menudo produce fungemia y nódulos subcutáneos. *Aspergillus* spp. puede producir trombosis de los vasos sanguíneos y ocasionar isquemia y necrosis de los dedos.

En los pacientes con déficit de la inmunidad celular la complicación cutánea más frecuente es la infección por el virus herpes-zóster.

### **3.5.-Infecciones relacionadas con el catéter.**

Los catéteres intravenosos son otra causa importante de infecciones causadas principalmente por microorganismos que colonizan la piel. Los *Staphylococcus* coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus* son los microorganismos que con mayor frecuencia producen infección relacionada con el catéter. Los catéteres intravasculares tipo Hickman o Broviac y Port-a-Cath se usan con frecuencia en pacientes neoplásicos y son fuente de infección tanto localizada en el sitio de inserción como diseminada con bacteriemia.

### **3.6.-Meningitis.**

La fiebre, cefalea y confusión deben hacer pensar en meningitis, particularmente en pacientes con linfoma o enfermedad de Hodgkin. El líquido cefalorraquídeo suele ser claro, con un leve aumento de las células blancas y proteínas y los patógenos más frecuentes son *Listeria monocytogenes* y *Cryptococcus neoformans*. Si el nivel de glucosa es bajo también hay que pensar en meningitis tuberculosa.

### 3.7.-Otros sitios de infección.

La hepatitis es otra complicación infecciosa frecuente en los pacientes con leucemia aguda y se ha relacionado con los virus A, B, C y  $\delta$ .

La forma hepatoesplénica de candidiasis se describe cada vez con más frecuencia y hay que sospecharla en casos de fiebre prolongada<sup>38-40</sup>. Estos pacientes presentan fiebre que no cede con antibióticos de amplio espectro, hepatomegalia, síntomas gastrointestinales inespecíficos como diarrea y elevación de la fosfatasa alcalina.

También puede haber un foco gastrointestinal de infección en pacientes neutropénicos y puede ser responsable de sepsis por patógenos entéricos poco frecuentes como *Clostridium* spp. La colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* puede ser grave y fatal.

## 4.-DIAGNOSTICO.

Ante la aparición de fiebre en el paciente neoplásico es necesario una evaluación exhaustiva del paciente para encontrar signos y síntomas que ayuden a determinar sus causas.

### 4.1.-Historia clínica y examen físico.

La evaluación inicial del paciente siempre debe empezar por una historia clínica detallada que incluya:

1.-Fecha del diagnóstico de la enfermedad de base.

2.-Tratamientos recibidos para la enfermedad de base. El tipo de quimioterapia, en concreto los corticoides, puede ser importante para excluir o no determinados agentes infecciosos como *Listeria*, *Nocardia* y *Pneumocystis*. El uso previo de analgésicos o antipiréticos puede enmascarar algunos síntomas importantes como la fiebre.

3.-Estado actual de la enfermedad de base. Puede ser útil para predecir algunas infecciones oportunistas. En estadíos iniciales de algunas neoplasias son más probables las infecciones piógenas que las fúngicas y en los estadíos más avanzados, en las recaídas o en los estadíos de inmunosupresión prolongada son más probables las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos, hongos y otros patógenos oportunistas.

4.-Infecciones previas y tratamiento antibiótico previo, ya que algunas infecciones pueden recidivar en el pacientes inmunocomprometido y también se pueden producir sobreinfecciones por otros microorganismos.

5.-Presencia de otros síntomas diferentes de la fiebre como dolor, eritema o cefalea. Estos nuevos síntomas son de vital importancia para localizar la puerta de entrada de la infección.

6.-Complicaciones del tratamiento previo. El conocimiento de los efectos secundarios y reacciones adversas del tratamiento pueden ser útiles para hacer diagnóstico diferencial con procesos de naturaleza infecciosa.

Se debe realizar un completo examen físico por órganos y aparatos teniendo siempre en cuenta que los pacientes inmunocomprometidos o neutropénicos no muestran los signos típicos de una respuesta inflamatoria.

1.-Piel. Los abscesos, vesículas, máculas, úlceras, pápulas, etc. pueden sugerir una etiología bacteriana, viral o fúngica.

2.-Tracto respiratorio inferior. En la etiología de las infecciones del pulmón pueden intervenir bacterias, virus, hongos y parásitos. Los infiltrados pulmonares difusos nos deben hacer sospechar la presencia de *Pneumocystis* o de *Legionella*. En varios estudios el pulmón es la localización más frecuente de un proceso infeccioso en los pacientes inmunocomprometidos; sin embargo, esta situación puede estar sobrevalorada debido a que no todos los infiltrados pulmonares que se observan en la radiografía son de etiología infecciosa.

3.-Sistema nervioso central. También están involucrados bacterias, hongos, virus y parásitos. La infección del sistema nervioso central por *Listeria* suele ser en forma de meningoencefalitis, aunque también se han descrito casos de abscesos cerebrales. Por el contrario, *Nocardia* y *Toxoplasma gondii* producen infecciones localizadas con sintomatología neurológica focal. *Cryptococcus neoformans* es el hongo que con mayor frecuencia produce infección del sistema nervioso central.

4.-Cabeza y cuello. Los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos son la principal causa de faringitis y los microorganismos anaerobios, que son parte de la flora normal de la boca, pueden causar infecciones graves de los tejidos blandos del suelo de la boca, de la retrofaringe y de los senos paranasales. La faringe se puede colonizar por bacilos Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* que, con el uso de

quimioterapia agresiva que produzca ulceraciones en las mucosas, puede producir infecciones graves. Entre los hongos *Candida* es la especie que más frecuentemente coloniza la orofaringe. Inicialmente se produce una débil mucositis, pero la inflamación puede progresar hasta hacer imposible la deglución. La esofagitis por *Candida* puede anteceder a la invasión sistémica y se caracteriza por pirosis retroesternal después de la deglución.

#### 4.2.-Exámenes complementarios.

La toma de muestras para cultivo debe realizarse durante o inmediatamente después de haber realizado la historia clínica y el examen físico<sup>267</sup>.

Si el paciente es portador de un catéter vascular, se deben tomar hemocultivos de cada luz del catéter así como de una vena periférica. Si además el punto de inserción del catéter está inflamado o supura, se deben tomar muestras para cultivo y para tinción de Gram.

Si existe diarrea, se debe investigar la presencia de toxina de *Clostridium difficile*, otras bacterias, virus y protozoos.

Los cultivos de orina están indicados si existen signos o síntomas de infección del tracto urinario, si el paciente es portador de una sonda urinaria o si el análisis de orina presenta alguna anormalidad, siempre teniendo en cuenta que la piuria puede estar ausente en los pacientes neutropénicos con infección urinaria.

El examen rutinario del líquido cefalorraquídeo no se recomienda si no existen síntomas o signos de infección del sistema nervioso central, teniendo

también en cuenta que la inflamación meníngea y la pleocitosis pueden estar ausentes en los pacientes neutropénicos con meningitis. En estos casos, el cultivo y la tinción de Gram pueden ser de gran ayuda.

La radiografía de tórax se debería realizar para identificar lesiones pulmonares y como imagen previa para posteriores estudios.

La analítica sanguínea y la bioquímica hepática y renal (transaminasas, sodio, potasio, creatinina, urea) son necesarios para el control de la enfermedad y para vigilar la posible aparición de toxicidad farmacológica.

Las técnicas modernas de imagen como ecografía, tomografía axial computarizada, resonancia magnética y estudios con radionúclidos son otro instrumento útil para el diagnóstico de infección en estos pacientes.

## **5.-TRATAMIENTO ANTIBIOTICO.**

En los últimos años se han hecho grandes progresos en el tratamiento de las infecciones en los pacientes con enfermedades hematológicas. No obstante, la infección todavía es la mayor causa de morbilidad y mortalidad<sup>120-122</sup>. La gravedad de las infecciones bacterianas en los pacientes con enfermedades hematológicas obliga a una actuación rápida por parte del clínico. En primer lugar, se debe realizar una evaluación clínica exhaustiva para determinar la posible existencia de focalidad infecciosa y que debe incluir, aparte de una anamnesis y exploración física detallada, una radiografía de tórax, un estudio analítico de la sangre, de la bioquímica hepática y de la función renal. En segundo lugar, se deben extraer muestras de sangre para hemocultivos, muestras de los posibles focos de infección

si los hubiera e iniciar inmediatamente un tratamiento antibiótico empírico debido a la gravedad de las infecciones y a su elevada mortalidad. A veces también es necesario un estudio de antígenos o anticuerpos específicos.

### 5.1.-Principios generales.

El tratamiento antibiótico en los pacientes con enfermedades hematológicas debe guardar los siguientes requisitos: 1.-Ser activo frente a los microorganismos causales más probables y responsables de una mayor mortalidad, 2.-Deben ser administrados precozmente incluso si el paciente no tiene otros síntomas o signos de infección aparte de la fiebre, ya que con frecuencia las infecciones tienen un curso fulminante, 3.-Deben tener una actividad bactericida elevada y una buena distribución tisular, 4.-Deben ser fáciles de administrar y con pocos efectos secundarios, 5.-Si se usa más de un antimicrobiano, éstos deben presentar sinergismo, 6.-Deben prevenir la aparición de microorganismos resistentes, 7.-Deben tener el menor coste posible, 8.-El cambio de antibiótico una vez que se ha aislado el microorganismo causal dependerá de la identidad de éste, su sensibilidad a los antibióticos y de la experiencia clínica previa. Además de todo esto, la elección de una pauta antibiótica empírica determinada debe tener en cuenta la frecuencia de los microorganismos aislados en cada hospital, su sensibilidad a los antibióticos<sup>123,124</sup> y, sobre todo, se deben cubrir aquellos microorganismos que con mayor frecuencia producen una elevada mortalidad como es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*. A pesar de la utilidad de estas pautas empíricas, los enfermos deben ser evaluados individualmente y la pauta no debe ser utilizada de forma ciega e indiscriminada en todos los casos. Los estudios de vigilancia<sup>125</sup> pueden tener importancia en algunos casos concretos de infección, aunque su uso de forma rutinaria no está totalmente establecido<sup>77</sup>.



Las pautas antibióticas deben tener en cuenta la sensibilidad de los microorganismos aislados. En este sentido, actualmente en muchos de nuestros hospitales la mayoría de *P. aeruginosa* son sensibles a ceftazidima, imipenem, aztreonam, ciprofloxacina, tobramicina y ampicacina, mientras que en los últimos años ha disminuído la sensibilidad a carboxipenicilinas y ureidopenicilinas. La pauta antibiótica frente a Gram positivos debe tener en cuenta el elevado número de *Staphylococcus coagulasa negativa* resistentes a oxacilina que representan más del 85% del total de estos microorganismos y la situación en cada hospital respecto al número de *S. aureus* resistente a meticilina.

La mortalidad debida a cada uno de estos microorganismos varía según las series. Está claramente demostrado que las enterobacterias y *P. aeruginosa* producen cuadros clínicos fulminantes con una elevada mortalidad que varía entre el 18 y el 34%. La mortalidad de los grampositivos es sensiblemente inferior. Los hongos tienen una mortalidad elevada que alcanza el 50% en la mayoría de las series.

## 5.2.-Dosis, intervalo y vía de administración.

El esquema de administración del tratamiento antibiótico también puede ser de importancia en los pacientes con enfermedades hematológicas. La infusión de la mayoría de los antibióticos a intervalos de seis u ocho horas tiene como resultado períodos de tiempo en los que la concentración sérica de antibiótico es subóptima. Estudios in vitro han demostrado que durante estos períodos de tiempo los bacilos Gram negativos residuales pueden proliferar rápidamente. Otros autores han demostrado la superioridad de la administración de antibióticos en infusión continua respecto a la administración intermitente<sup>123</sup>.

### **5.3.-Tratamiento antibiótico empírico.**

#### **5.3.1.-Asociaciones de antibióticos.**

Hasta la actualidad se han empleado pautas activas frente a los microorganismos Gram negativos encontrados con mayor frecuencia y responsables de un alto porcentaje de fallecimientos<sup>7</sup>. En este sentido han demostrado su eficacia diferentes combinaciones de fármacos que en general incluían un beta-lactámico más un aminoglucósido<sup>120,126-128</sup>. Algunos pacientes, como aquellos con bacteriemia por bacilos Gram negativos y que sufren graves enfermedades de base acompañadas de neutropenia, tienen mayor probabilidad de supervivencia si son tratados con más de un agente activo contra el microorganismo causal<sup>123,129</sup>. Las razones para usar una combinación de antibióticos son varias. En primer lugar, como tratamiento empírico ofrece un espectro antibacteriano más amplio que con la monoterapia y pueden erradicar infecciones que no pueden ser curadas con un sólo antibiótico, actuando bien sinérgicamente o bien de forma aditiva<sup>249</sup>. Así mismo, el aumento de actividad bactericida permite reducir las dosis de cada componente para reducir la toxicidad. Las combinaciones antibióticas pueden ser usadas en el tratamiento de infecciones mixtas ya que no todos los microorganismos pueden ser sensibles a uno de los antibióticos. Finalmente, también disminuye la aparición de resistencias contra cada componente del régimen antibiótico.

El mayor número de estudios clínicos de combinaciones antibióticas incluyen un aminoglucósido y una cefalosporina o una penicilina anti-pseudomonas<sup>18,130,287</sup>. La selección de los antibióticos debería estar basada en la experiencia de cada hospital. Así, la amicacina debería usarse de rutina en aquellos sitios donde la

resistencia a gentamicina es común entre los bacilos Gram negativos. Del mismo modo, también habría que añadir una penicilina anti-pseudomonas ya que *Pseudomonas* es una frecuente causa de infección en los pacientes neutropénicos y más del 50% de los neutropénicos infectados por *P. aeruginosa* no sobreviven más de 48 horas. En algunos hospitales también se está introduciendo vancomicina<sup>34,131</sup> o teicoplanina<sup>132</sup> en los regímenes antibióticos debido a la alta incidencia de infecciones por *Enterococcus*, *Staphylococcus* meticilin resistentes y difteroides.

La asociaciones de cefotaxima, piperacilina, ticarcilina, carbenicilina, azlocilina o mezlocilina asociadas a un aminoglucósido tienen una eficacia claramente demostrada que varía del 49% al 95%<sup>128,133,134</sup>. En los últimos años, el aumento de resistencias de enterobacterias a estos fármacos y la aparición de cepas de *Pseudomonas* resistentes a ureidopenicilinas hacen estas asociaciones menos útiles. Actualmente, la introducción de nuevos fármacos en el arsenal terapéutico ha cambiado las pautas utilizadas en estos enfermos. Entre estos fármacos se encuentran beta-lactámicos como ceftazidima<sup>135</sup>, imipenem<sup>130,136,137</sup> o aztreonam<sup>138</sup> y nuevas quinolonas como ciprofloxacina<sup>139-141</sup> y ofloxacina. Estos fármacos son altamente bactericidas frente a los microorganismos causales y alguno de ellos puede ser utilizado como monoterapia para el tratamiento empírico de las infecciones bacterianas en los pacientes neutropénicos.

Aunque a veces las pautas con dos antibióticos dejan algún microorganismo sin cubrir, la adición de un tercer antibiótico no ha mejorado los resultados según lo demuestran diversos estudios<sup>120</sup>.

### 5.3.2.-Monoterapia.

En lo que se refiere a la monoterapia, ésta no se ha usado frecuentemente como tratamiento antibiótico empírico en pacientes neutropénicos ya que ningún aminoglucósido o beta-lactámico es activo frente a todos los patógenos Gram negativos<sup>142</sup> y Gram positivos. Además, se perdería el efecto sinérgico que se obtiene al unir un beta-lactámico y un aminoglucósido y aumentaría la posibilidad de seleccionar microorganismos resistentes al antibiótico. Sin embargo, Pizzo<sup>8,129</sup> en 1986 obtuvo una eficacia del 98% para ceftazidima sólo como pauta antibiótica empírica en pacientes neutropénicos febriles con muy pocos efectos secundarios, frente a una combinación de cefalotina, gentamicina y carbenicilina que a pesar de ser igualmente eficaces que la ceftazidima sólo tuvieron muchos más efectos indeseables. Otros estudios también han demostrado la eficacia de la monoterapia<sup>143,250,251</sup>. Sin embargo, Pizzo<sup>8</sup> afirma que si las infecciones por *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia* son frecuentes no debería usarse la monoterapia con cefalosporinas de tercera generación para evitar la inducción de beta-lactamasas. No todos los antibióticos son igualmente eficaces en pacientes con neutropenia; como regla general, los antibióticos beta-lactámicos administrados en condiciones óptimas son más eficaces que los aminoglucósidos en pacientes con neutropenia severa y los aminoglucósidos son a menudo poco eficaces en pacientes con neutropenia persistente, por lo que no deberían ser administrados como monoterapia<sup>267</sup>. Por otro lado, la monoterapia con imipenem<sup>18,136,137,143-146</sup> es tan eficaz como la combinación de dos beta-lactámicos pero es más barata y la respuesta al tratamiento empírico es comparable a la que se consigue con la combinación de un beta-lactámico y un aminoglucósido.

Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación de amplio espectro

activa frente a *Pseudomonas* y con escasos efectos secundarios. Autores como Verhagen<sup>147</sup> y Samuelsson<sup>148</sup> describen una tasa de curaciones del 100% y del 88% respectivamente en bacteriemias por *Pseudomonas* tratadas con ceftazidima. Otros autores como Moody<sup>142</sup> recomiendan asociar un aminoglucósido a ceftazidima en caso de sospecha de sepsis por *Pseudomonas*. Imipenem es tan eficaz como dos beta-lactámicos o como un beta-lactámico más un aminoglucósido, pero con la ventaja de ser más barato.

Las quinolonas se han utilizado en monoterapia a altas dosis para asegurar una adecuada concentración del antibiótico en los tejidos y para lograr la mayor capacidad bactericida posible en el suero<sup>258</sup>. Son activas frente a Gram negativos aerobios, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y frente a Gram positivos, pero si se usan durante períodos de tiempo prolongado pueden dar lugar a un aumento en la aparición de *Staphylococcus coagulasa negativa* resistentes a quinolonas. Tienen pocos efectos secundarios, no son nefrotóxicas ni ototóxicas y no presentan reacciones cruzadas de hipersensibilidad con los beta-lactámicos. Presentan la desventaja de la aparición de resistencias entre bacilos Gram negativos debido quizá a que no hay sinergismo entre antibióticos como ocurre en las pautas combinadas.

### 5.3.3.-Utilización empírica de glicopéptidos.

En diferentes series se ha podido constatar en los últimos años un cambio en el espectro etiológico de las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer. Por una parte, ha aumentado el porcentaje de microorganismos grampositivos<sup>18-20</sup> y ha disminuido el de los bacilos gramnegativos.

La mayoría de los microorganismos gram positivos responsables de bacteriemias en enfermos inmunodeprimidos, son resistentes a antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos<sup>31</sup>, por lo que los fármacos activos frente a estos microorganismos que se han incluido en las pautas de tratamiento empírico son los glicopéptidos. Se han llevado a cabo varios estudios prospectivos y randomizados para valorar la eficacia de una combinación antibiótica que incluya un glicopéptido (vancomicina o teicoplanina)<sup>87,97,131,132,143,152-161</sup> en el esquema terapéutico empírico, obteniendo resultados que varían del 66% al 95% de eficacia clínica en los regímenes que contenían un glicopéptido, frente a un 58-82% en aquellos que no lo contenían<sup>135,138,162,163</sup>. La necesidad de incluir o no glicopéptidos en las pautas antibióticas empíricas sigue siendo un tema de gran controversia<sup>34,87,152-154,164</sup>. El uso de glicopéptidos en el tratamiento empírico está apoyado, no sólo por razones epidemiológicas, sino también por estudios que revelan mejores resultados cuando se añade un glicopéptido a la pauta empírica de tratamiento<sup>154,157</sup>. En cambio, Rubin<sup>34</sup> afirma que no es necesario el uso de los glicopéptidos en la terapia empírica ya que las infecciones por microorganismos Gram positivos tienen un curso menos agresivo que la de los Gram negativos, se aumenta la toxicidad y se elevan los costes derivados de la antibioterapia, por lo que el tratamiento específico contra Gram positivos podría ser instaurado una vez que se conozca la etiología de la infección sin riesgo para el enfermo<sup>34,154,162,164-167</sup>. Sin embargo, Bodey<sup>35</sup> y otros autores<sup>50,51,168-175,235</sup> han descrito en los últimos años cuadros fulminantes de shock séptico por estreptococos, especialmente en receptores de trasplante de médula ósea<sup>35,169-175</sup>.

#### **5.4.-Tratamiento empírico de las infecciones fúngicas.**

La infección por hongos es una eventualidad a tener en cuenta en estos

pacientes especialmente cuando no responden al tratamiento antibiótico empírico; de hecho, la posibilidad de infecciones fúngicas se eleva dramáticamente cuando persiste la fiebre en un paciente neutropénico después de siete días con antibacterianos de amplio espectro.

El tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos ha cambiado en los últimos años merced a la introducción de nuevos fármacos y a nuevas fórmulas de los ya existentes<sup>176-178</sup>.

Anfotericina B es el principal antifúngico utilizado y se considera el tratamiento de elección de las infecciones sistémicas por *Candida*, *Aspergillus* y *Mucor*<sup>18</sup>. También se ha demostrado eficaz combinado con 5-fluorocitosina en el tratamiento de las meningitis criptocócicas<sup>18,179,180</sup>. Sin embargo, es menos eficaz en el tratamiento de las micosis, aspergilosis y candidiasis, que padecen los pacientes inmunodeprimidos. Anfotericina B tiene importantes inconvenientes, como la necesidad de la administración intravenosa y sus importantes efectos secundarios locales y generales<sup>179</sup>. Las nuevas fórmulas liposómicas de anfotericina B parecen disminuir su toxicidad<sup>181</sup>.

Los azoles han supuesto un avance importante en el tratamiento de las micosis sistémicas y superficiales<sup>182</sup>. Miconazol fue el primer imidazol utilizado y demostró poca eficacia en el tratamiento de candidiasis y graves efectos secundarios, por lo que su papel ha quedado relegado al tratamiento de las infecciones por *Pseudallescheria boydii* donde se considera muy eficaz<sup>182</sup>. Ketoconazol, otro imidazol, es un fármaco eficaz para el tratamiento de las infecciones superficiales por dermatofitos y de las candidiasis cutáneas<sup>28,182</sup>. También ha sido más eficaz en el tratamiento de candidiasis orales y esofágicas

que los antifúngicos no absorbibles<sup>182</sup>. Ketoconazol es eficaz en el tratamiento de micosis regionales como blastomycosis. En un estudio prospectivo en pacientes inmunodeprimidos, ketoconazol demostró igual eficacia que anfotericina B en el tratamiento de la esofagitis por *Candida* y en la candidiasis diseminada en neutropénicos<sup>183</sup>. Sin embargo, esta eficacia no ha sido claramente demostrada por otros autores<sup>179,228</sup> y tiene además el inconveniente de la falta de eficacia frente a *Candida tropicalis*<sup>182</sup>, *Aspergillus* spp. y *Torulopsis glabrata*<sup>228</sup>.

Fluconazol, compuesto triazólico, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las candidiasis esofágicas en pacientes inmunodeprimidos<sup>184,185</sup>. Fluconazol ha resultado también eficaz en el tratamiento de la candidiasis diseminada<sup>182</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en Francia, fluconazol demostró la misma eficacia que anfotericina B con menos efectos secundarios<sup>186</sup>. Bodey ha demostrado la eficacia de fluconazol en candidiasis diseminada y candidiasis hepatoesplénica<sup>182</sup>. Estos datos han sido confirmados por otros autores<sup>187</sup>. La eficacia de fluconazol está claramente demostrada en el tratamiento de meningitis criptocócicas y micosis regionales<sup>179</sup>. Se han observado fracasos terapéuticos en las infecciones por *Candida krusei* y *Torulopsis glabrata*<sup>188</sup> e incluso se ha informado algún caso de fungemia por *Candida albicans* resistente a fluconazol en un paciente con SIDA previamente tratado con este antifúngico<sup>259</sup>.

Itraconazol, recientemente introducido, es activo in vitro frente a *Aspergillus* y parece eficaz en los estudios iniciales de aspergilosis en inmunodeprimidos<sup>189-191,229,256</sup>. El papel de itraconazol está claramente establecido en micosis regionales y en candidiasis superficial, pero su papel en candidiasis sistémica no está aún determinado<sup>192</sup>.



### 5.5.-Tratamiento empírico de las infecciones parasitarias.

Varios son los parásitos que pueden producir infección en los pacientes inmunocomprometidos como *Pneumocystis*, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium*, *Strongyloides*, *Leishmania*, *Isospora*, etc., pero de todos ellos el *Pneumocystis* es el que con mayor frecuencia afecta a esta población y será el que desarrollemos a continuación.

Debido al aumento en el número de infecciones por *Pneumocystis* que se ha producido en los pacientes con SIDA, el número de opciones terapéuticas también ha aumentado. El cotrimoxazol sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis* debido a varias razones: disponibilidad del preparado tanto por vía intravenosa como por vía oral, ha mostrado una reconocida eficacia tanto como profilaxis como en tratamiento y rapidez de acción con respuestas clínicas de hasta en 3 días desde el inicio de la terapia.

El isotionato de pentamidina fue el primer agente empleado con éxito en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis*<sup>271</sup>. Actualmente la vía de administración es intravenosa, tiene una larga vida media y persisten niveles terapéuticos en el pulmón durante cierto tiempo después de haber finalizado el tratamiento; sin embargo, alcanza niveles terapéuticos más lentamente que cotrimoxazol y necesita hasta 7 días para que se pueda observar una mejoría clínica.

Otros regímenes alternativos incluyen una amplia variedad de pautas: combinaciones de trimetoprim con dapsona, clindamicina y primaquina,

pirimetamina y sulfadiazina, macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y sulfametoxazol, inhibidores de la dihidrofolato reductasa (trimetrexate, piritrexim) y otros (atovaquona).

#### 5.6.-Tratamiento empírico de las infecciones víricas.

Las alteraciones de la inmunidad celular se asocian con frecuencia con infecciones virales, sobre todo por virus de la familia Herpes<sup>240,272</sup>.

El aciclovir es el antivírico de elección tanto para profilaxis como para el tratamiento de las infecciones por virus *Herpes simplex* en pacientes inmunocomprometidos. Recientemente se han descrito casos de resistencia a aciclovir tanto en pacientes con SIDA como en pacientes receptores de trasplantes. En estos casos foscarnet sería el antivírico de elección.

En lo que se refiere al tratamiento de las infecciones por virus *Varicella zoster*, la vidarabina (ara-A, arabinósido de adenina) y el aciclovir han demostrado ser eficaces en los pacientes inmunocomprometidos.

Dos son los agentes que en la actualidad se usan para el tratamiento de las infecciones por *Cytomegalovirus*: el ganciclovir y el foscarnet.

#### 6.-PREVENCION DE LA INFECCION

Muchos han sido los avances realizados en la profilaxis y tratamiento de las infecciones en los pacientes con enfermedades hematológicas (Tabla III); no obstante, las infecciones siguen siendo la causa más importante de morbi-

mortalidad<sup>41,42</sup>.

**Tabla III. PROFILAXIS DE LA INFECCION EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEOPLASICAS\*.**

TIPO DE DEFICIT	TIPO DE PROFILAXIS
Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antibióticos no absorbibles orales.</li> <li>-Descontaminación Intestinal Selectiva.</li> <li>-Antibióticos absorbibles orales o sistémicos y antifúngicos.</li> <li>-Transfusión de neutrófilos.</li> <li>-Factores de crecimiento hematopoyéticos y citoquinas.</li> </ul>
Linfocitos B Inmunoglobulinas Esplenectomía	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Vacuna neumocócica.</li> <li>-Inmunoglobulinas IV o IM.</li> </ul>
Linfocitos T Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Trimetoprim-Sulfametoxazol.</li> <li>-Aciclovir.</li> <li>-Ganciclovir.</li> <li>-Mantoux: Isoniacida.</li> </ul>

\* Modificado de M.H.White. Clin.Infect.Dis. 1993; 17 (Supl.2): S355-S358

### **6.1.-Profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos.**

La mayoría de las infecciones son de origen endógeno<sup>1</sup> y muchos de los microorganismos responsables de éstas se adquieren durante la hospitalización. La orofaringe y el tracto gastrointestinal son los reservorios más importantes de microorganismos potencialmente patógenos cuando disminuyen las defensas del huésped. Las medidas de prevención de las infecciones deben contemplar el riesgo de infección de cada paciente, las vías de adquisición de los microorganismos, la etiología de las infecciones y la gravedad de las infecciones producidas por los diferentes agentes patógenos.

La primera aproximación para prevenir la infección radica en la forma de disminuir la adquisición de microorganismos nosocomiales y suprimir los microorganismos potencialmente patógenos presentes en el paciente.

La prevención de las infecciones ha implicado el uso de medidas para evitar la adquisición por vía aérea (las habitaciones con flujo laminar pueden llegar a reducir en un 50% la tasa de infección), por vía digestiva (esterilización de agua y alimentos), por vía directa persona a persona (utilización de guantes, lavado de manos y otras medidas de asepsia) y por acceso a vías venosas (cuidado de catéteres intravasculares). Con el fin de evitar la adquisición endógena de microorganismos se ha utilizado profilaxis antibiótica.

#### **6.1.1.-Profilaxis con antibióticos orales no absorbibles.**

El tracto gastrointestinal es la fuente de la mayoría de las infecciones documentadas en pacientes neutropénicos, por ello inicialmente se emplearon antibióticos orales no absorbibles en la prevención de las infecciones para eliminar la flora gastrointestinal. Se han utilizado combinaciones de diferentes antibióticos como vancomicina, gentamicina, polimixina, nistatina o colistina. De estos estudios sólo tres han demostrado eficacia clínica de estas pautas combinadas con medidas de aislamiento<sup>53-55</sup>, pero han caído en desuso debido a la mala tolerancia, a la aparición de cepas resistentes y a su elevado coste<sup>17,56</sup>.

#### **6.1.2.-Profilaxis con antibióticos orales absorbibles.**

Durante los últimos años, se han utilizado antibióticos absorbibles con el fin de prevenir las infecciones en este grupo de pacientes. Estos antibióticos

mantienen una flora intestinal que protege de la recolonización por microorganismos resistentes como demostró Van der Waaij<sup>57</sup>; a este procedimiento se le conoce como descontaminación intestinal selectiva. El fármaco más utilizado durante los años setenta y ochenta ha sido trimetoprim-sulfametoxazol<sup>58-76</sup>. Hughes encontró en un estudio doble ciego que los pacientes leucémicos que recibían cotrimoxazol para prevenir la infección por *P. carinii* tenían un número significativamente inferior de infecciones que los del grupo control que recibían placebo<sup>58</sup>. Posteriormente, diferentes estudios han demostrado la utilidad de trimetoprim-sulfametoxazol para disminuir el número de infecciones en pacientes neutropénicos<sup>59-63,65,66</sup>, si bien estos estudios revelan que este fármaco puede contribuir a prolongar la neutropenia de los pacientes y que éstos pueden colonizarse por microorganismos resistentes a cotrimoxazol. También trimetoprim-sulfametoxazol ha demostrado al menos igual eficacia para prevenir las infecciones que las pautas de descontaminación con antibióticos no absorbibles y una mejor tolerancia<sup>68,69,72,74</sup>. Las pautas de descontaminación intestinal selectiva han demostrado ser efectivas. De Jong<sup>77</sup> realizó un estudio con el fin de comprobar la capacidad de los cultivos de vigilancia para evaluar la eficacia de las pautas de descontaminación intestinal selectiva, para identificar los microorganismos responsables en caso de fiebre y para predecir la infección por microorganismos potencialmente patógenos; el estudio confirmó la eficacia de las pautas de descontaminación intestinal selectiva para la prevención de la infección, pero los autores concluyen diciendo que los cultivos de vigilancia tienen un valor limitado para predecir la infección o para identificar los microorganismos responsables de fiebre en los pacientes neutropénicos, pero que serían útiles para comprobar la eficacia de las pautas de descontaminación intestinal selectiva.

El ácido nalidíxico se ha empleado con menos éxito que cotrimoxazol en la

profilaxis de las infecciones en pacientes neutropénicos<sup>70</sup> y ha sido desplazado por el empleo de otras quinolonas posteriormente introducidas<sup>78-85</sup>. En este sentido norfloxacin ha demostrado buena eficacia para disminuir las infecciones en este grupo de pacientes con menor número de efectos secundarios que cotrimoxazol<sup>79-82</sup>. Ciprofloxacino y ofloxacino<sup>86</sup> han demostrado también ser eficaces para prevenir estas infecciones con una buena tolerancia<sup>83,84</sup>. Sin embargo, varios estudios en los que se emplean quinolonas como profilaxis han demostrado un aumento en la incidencia de infecciones por microorganismos Gram positivos<sup>20,41</sup>.

En resumen, la administración profiláctica de fluorquinolonas a pacientes neutropénicos disminuye la colonización por bacilos gram negativos del tracto gastrointestinal, disminuye el número de infecciones y la mortalidad de estos pacientes<sup>87-93</sup>, y además son bien toleradas en pacientes que con frecuencia vomitan por efecto de la quimioterapia. Sin embargo, puede aparecer colonización por microorganismos resistentes<sup>275</sup> e infecciones por microorganismos Gram positivos.

### **6.1.3.-Profilaxis de las infecciones por microorganismos Gram positivos.**

Un problema sobreañadido a las pautas de profilaxis es la aparición cada vez con más frecuencia de infecciones por microorganismos Gram positivos<sup>19,20,49,94</sup>. Este aumento en las infecciones por Gram positivos parece ser debido a varias razones entre las que se encuentran el amplio uso de catéteres venosos centrales<sup>52,95,96</sup> (Hickman, Port-a-cath, etc.), las pautas de descontaminación intestinal que incluyen fluoroquinolonas y la utilización de una quimioterapia más agresiva que daña las mucosas gástrica y del aparato respiratorio<sup>20,235,241</sup>. Por lo tanto, se empieza a cuestionar la utilidad de antibióticos activos frente a Gram

positivos en las pautas de profilaxis<sup>268</sup>. Verhoef<sup>41</sup> añade un antibiótico activo frente a Gram positivos (roxitromicina) cuando los pacientes van a recibir una quimioterapia muy agresiva que pueda producir graves lesiones de mucositis y hasta que el número de neutrófilos supera los 500/mm<sup>3</sup> (si se va a administrar ciclosporina debido a trasplante de médula ósea, la roxitromicina se sustituye por cefalotina para evitar interacciones entre ambos fármacos). Attal et al.<sup>97</sup> en un estudio prospectivo y randomizado estudia la eficacia de vancomicina como profilaxis de las infecciones por microorganismos Gram positivos en 60 pacientes que van a recibir un trasplante de médula ósea (30 recibieron vancomicina por vía sistémica y 30 no la recibieron) y encuentra que vancomicina, además de ser muy eficaz para prevenir las infecciones por Gram positivos (0/30 versus 11/30,  $p < 0.002$ ), disminuye el número de días con fiebre y disminuye la necesidad de tratamiento empírico sin añadir mayor toxicidad o mayor coste.

## **6.2.-Profilaxis de las infecciones fúngicas.**

Las infecciones fúngicas son un problema clínico importante en muchos pacientes hospitalizados. Del 33% al 50% de los pacientes con enfermedades hematológicas, especialmente durante los periodos prolongados de neutropenia, tienen alguna evidencia de enfermedad fúngica invasiva en la autopsia<sup>98</sup>. Otros pacientes que también pueden desarrollar infecciones fúngicas invasivas son los trasplantados, especialmente de hígado, y los pacientes en estado muy grave en unidades de cuidados intensivos postquirúrgicos. Entre los factores que predisponen a la adquisición de infecciones fúngicas están la antibioterapia previa con antibióticos de amplio espectro, las altas dosis de corticoides<sup>276</sup>, la mucositis inducida por quimioterapia o por radioterapia, la cirugía, los accesos vasculares, la colonización previa por hongos, la neutropenia y la enfermedad de base.

Las infecciones por hongos en pacientes neutropénicos se describen cada vez con más frecuencia y son responsables de una elevada mortalidad<sup>99</sup>. Diferentes especies de *Candida* forman parte de la flora normal del hombre, sobre todo en el tracto gastrointestinal y fundamentalmente en el esófago. Por ello se utilizan antifúngicos con fines profilácticos en este grupo de pacientes combinado con la profilaxis antibacteriana para suprimir las especies de *Candida* endógenas y disminuir así la tasa de infección por *Candida*. En este sentido se han utilizado los polienos y los azoles<sup>100-111</sup>.

Nistatina y anfotericina B son antibióticos poliénicos que ejercen su actividad antifúngica al unirse a los esteroides, principalmente al ergosterol, presentes en la membrana de los hongos, produciendo así un aumento de la permeabilidad de la membrana celular. Ambos se han utilizado por vía oral en diferentes preparados. En los estudios iniciales<sup>102-104</sup>, el empleo de nistatina a dosis de 2 a 6 millones de UI por día, no logró disminuir las infecciones fúngicas. En algunos estudios posteriores, nistatina utilizada a dosis mas altas parece disminuir la colonización de la nasofaringe y del tracto gastrointestinal por *Candida*<sup>99,105</sup>. Estos preparados son mal tolerados en algunos pacientes, que debido a la quimioterapia tienen con frecuencia trastornos gastrointestinales<sup>99</sup>. Anfotericina B por via oral disminuye la colonización por *Candida*<sup>107-111,278</sup>. Ezdinli<sup>110</sup> encontró una disminución significativa de las candidiasis en 35 pacientes tratados con anfotericina B oral (2 casos de candidiasis), comparado con un grupo control de 33 pacientes a los que se administró placebo y en el que se diagnosticaron 8 casos de candidiasis. Sin embargo, en otros estudios no se ha demostrado que anfotericina B disminuya el número de candidiasis comparado con un placebo<sup>111</sup>. Además, anfotericina B oral es mal tolerada y se ha descrito fungemia por *C. albicans* mientras el paciente recibía profilaxis<sup>99,111</sup>. También existe la posibilidad de aparición de hongos



resistentes a anfotericina B<sup>99</sup>.

Anfotericina B utilizada en spray por vía nasal ha sido utilizada por Meunier y otros autores<sup>18,112,280</sup> con el fin de prevenir la aparición de aspergilosis<sup>111,113</sup> con resultados prometedores, pero serían necesarios más estudios antes de recomendar esta práctica en la rutina clínica.

La eficacia de ketoconazol ha sido evaluada en diferentes estudios y los resultados son contradictorios. En algunos estudios se ha encontrado que la profilaxis con ketoconazol disminuye el número de casos de candidiasis<sup>109,110</sup>. Donnelly encontró 9 casos de candidiasis entre 17 pacientes que recibían 400 mg. diarios de ketoconazol<sup>107</sup> y Hansen encontró que ketoconazol no impidió el desarrollo de candidiasis en comparación a un grupo control<sup>100</sup>. Hann tampoco demostró beneficio de la profilaxis con ketoconazol<sup>108</sup>. Meunier, al igual que con anfotericina B, encontró una disminución del número de pacientes colonizados por hongos pero no demostró ningún beneficio clínico<sup>111</sup>. Las pautas de ketoconazol en profilaxis son bien toleradas pero tienen el inconveniente de la aparición de colonizaciones por hongos como *T. glabrata*<sup>111</sup>.

Diversos estudios sugieren que clotrimazol es eficaz para prevenir la candidiasis oral en pacientes con neoplasias<sup>98</sup>. Wingard et al. investigaron la eficacia y seguridad de un azol por vía parenteral, miconazol, como profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos con neoplasias; miconazol intravenoso fue eficaz al disminuir la incidencia de fungemia y fue bien tolerado por los pacientes<sup>98</sup>.

Fluconazol es eficaz como profilaxis<sup>277</sup> de las infecciones fúngicas en neutropénicos y parece prevenir las infecciones por *Candida*, pero tiene como

inconveniente que se seleccionan especies de *Candida* resistentes, como *C. krusei*<sup>18,114,115,278</sup> que pueden causar sobreinfecciones<sup>101</sup>. Un estudio experimental en ratones neutropénicos que compara la eficacia de los antibióticos poliénicos y los triazoles como tratamiento de la fungemia por *C. krusei* (anfotericina B, anfotericina B liposomal, fluconazol y un nuevo bis-triazol D0870) confirma la resistencia in vitro e in vivo de *C. krusei* frente a fluconazol, sugiere que anfotericina B y anfotericina B liposomal aumentan el tiempo de supervivencia y disminuyen el número de levaduras, mientras que el D0870 aumenta el tiempo de supervivencia pero no disminuye el número de levaduras<sup>116</sup>. En otro estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico llevado a cabo por Winston et al.<sup>117</sup> se demuestra que la profilaxis con fluconazol previene la colonización y las infecciones superficiales por especies de *Candida* que no sean *C. krusei* y que además es bien tolerado; sin embargo, no se pudo demostrar claramente la eficacia de fluconazol para prevenir las infecciones fúngicas invasivas, reducir el uso de anfotericina B y disminuir el número de muertes.

Itraconazol parece un fármaco prometedor ya que además de su actividad frente a *Candida* es activo frente a *Aspergillus*<sup>98,277</sup>.

Los diferentes estudios que comparan la eficacia de los azoles frente a los antibióticos poliénicos como profilaxis de las infecciones fúngicas en pacientes hematológicos concluyen sugiriendo que los azoles son al menos tan efectivos clínicamente como los antibióticos poliénicos pero que son mejor tolerados.

### **6.3.-Profilaxis en pacientes con déficit de la inmunidad celular.**

La profilaxis de la infección en este grupo de pacientes se basa en tres

puntos: 1.- La inmunización, 2.- El aislamiento de los individuos infectados y 3.- La quimioprofilaxis. En estos pacientes quizás sea más necesario enfocar las medidas de profilaxis hacia las infecciones fúngicas y virales debido a que las infecciones fúngicas están aumentando en frecuencia y se está ampliando el espectro de hongos potencialmente patógenos para el hombre y a que hay pocas medidas eficaces para la profilaxis de las infecciones virales. Las infecciones bacterianas, aunque siguen siendo frecuentes, han sido objeto de grandes avances en lo que a profilaxis se refiere. En cuanto a las infecciones parasitarias, se dispone de regímenes adecuados para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, hay pautas que parecen ser efectivas para la profilaxis del *Toxoplasma gondii* y no hay de momento profilaxis efectiva frente a *Cryptosporidium*.

Recientemente también se ha demostrado la eficacia de aciclovir para disminuir las infecciones víricas, sobre todo las producidas por el virus *Herpes simplex* y *Varicella zoster*<sup>8</sup>. La globulina inmune *Varicella zoster* (VZIG) parece ser eficaz para disminuir la incidencia de la infección por VVZ en pacientes previamente expuestos y que sean susceptibles de adquirirla. Sin embargo, parece preferible esperar a ver si se desarrolla la infección por *Varicella zoster* y tratarla con aciclovir ya que se ha visto que el tratamiento rutinario con  $\gamma$ -globulinas en pacientes leucémicos no ha reducido la incidencia de esta infección<sup>21</sup>. La vacuna de virus vivos atenuados de *Varicella zoster* parece prometedora, especialmente para la inmunización antes de que el individuo esté inmunocomprometido, pero son necesarios más estudios en este sentido<sup>118</sup>. Las infecciones virales pueden aparecer en pacientes después de haber sufrido un trasplante de médula ósea alogénico debido a la persistencia de la inmunodeficiencia. La neumonía intersticial por *Citomegalovirus* en estos pacientes es una causa importante de muerte. Diferentes estudios han demostrado la utilidad de ganciclovir para prevenir el desarrollo de

neumonía intersticial por *Citomegalovirus* en pacientes con infección pulmonar asintomática<sup>14,15,21,119,240,272</sup>.

La eficacia de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol frente a *P. carinii*<sup>42,271</sup> está claramente demostrada aunque, como ya hemos referido, no está exenta de efectos indeseables. Las pautas intermitentes de trimetoprim-sulfametoxazol parecen disminuir dicha toxicidad. Una alternativa para los pacientes que no toleran este fármaco es la inhalación mensual de pentamidina aerosolizada.

En los pacientes que han estado recibiendo tratamiento inmunosupresor durante períodos de tiempo prolongados y que son o han sido Mantoux positivo o que tienen un patrón radiológico compatible con un complejo de Gohn tuberculoso deberían recibir profilaxis con isoniacida.

#### **6.4.-Profilaxis en pacientes con déficit de la inmunidad humoral.**

El tratamiento con preparados de IgG intravascular (IVIG) parece que reduce la morbi-mortalidad en estos pacientes, sobre todo en pacientes con hipogammaglobulinemia primaria y puede que en pacientes con leucemia linfática crónica que tienen infecciones piógenas recurrentes.

Los pacientes con mieloma múltiple o los pacientes esplenectomizados tienen un elevado riesgo de desarrollar infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y otros microorganismos encapsulados. La respuesta humoral a la inmunización neumocócica en pacientes con linfomas y mielomas ha dado resultados discordantes. Los estudios realizados con vacunas antineumocócicas sugieren que

no es efectiva en los pacientes con mieloma que no producen con normalidad anticuerpos. Los pacientes esplenectomizados parece que tampoco responden a la vacunación con una producción normal de anticuerpos. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin que han sido previamente tratados con radiación o quimioterapia parece que no responden con una producción normal de anticuerpos, mientras que los que no han sido tratados responderían con producción normal de anticuerpos.

## ***OBJETIVOS***

La bacteriemia en los pacientes con enfermedades hematológicas o neoplásicas es una complicación frecuente con una elevada morbilidad y mortalidad.

Los recientes cambios acaecidos en la etiología de las bacteriemias en la que se ha producido un importante incremento en el número de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos, y la reciente descripción de casos fulminantes de bacteriemias por *Streptococcus* del grupo *viridans* (el denominado "alpha-strep shock syndrome") en estos pacientes nos ha llevado a revisar las características de las bacteriemias en pacientes con enfermedades hematológicas y neoplásicas durante un período de cuatro años.

## OBJETIVOS

- 1.-Determinar la frecuencia de las infecciones en pacientes con enfermedades hematológicas y neoplásicas.
- 2.-Determinar si se han producido cambios en la etiología de las bacteriemias en estos pacientes.
- 3.-Evaluar las características clínicas de las bacteriemias producidas en estos pacientes.
- 4.-Evaluar el impacto de la neutropenia en la evolución de las bacteriemias producidas en los pacientes neutropénicos.

5.-Estudiar los factores relacionados con el pronóstico de las bacteriemias y la mortalidad asociada.

6.-Estudiar la eficacia de vancomicina en las pautas de profilaxis antibiótica para la prevención de las infecciones por microorganismos Gram positivos en pacientes neutropénicos.

7.-Evaluar los cambios ocurridos en la flora intestinal, orofaríngea, nasal y cutánea de los pacientes neutropénicos sometidos a profilaxis con fluconazol, vancomicina y norfloxacin comparado con otro grupo de pacientes neutropénicos que recibieron norfloxacin y fluconazol como profilaxis.



## ***MATERIAL Y METODOS***

## **1.-HOSPITAL.**

Nuestro hospital es un centro asistencial de 1560 camas, que atiende a una población de 480000 habitantes del Noroeste del área metropolitana de Madrid. El hospital tiene todas las especialidades médicas y quirúrgicas, neonatología, unidades de cuidados intensivos y de recuperación postquirúrgica. En él se realizan trasplantes de riñón y médula ósea y no existe unidad de quemados. El hospital cuenta con un servicio de medicina preventiva que se encarga de la política de aislamiento y prevención de los brotes epidémicos de infección. Durante el período de cuatro años (1 de Enero de 1990 al 31 de Diciembre de 1993), que comprende este estudio, en el hospital se asistieron 131713 pacientes en régimen de hospitalización.

El hospital funciona en la mayoría de sus prestaciones asistenciales como hospital general, y en algunas de sus especialidades lo hace como centro de referencia ingresando pacientes de otras áreas de Madrid o de otras provincias. En la tabla 4 se recogen los servicios médicos existentes en el hospital, las camas asignadas a cada servicio y el número de ingresos que tuvieron durante este período de tiempo.

**TABLA 4: NUMERO DE CAMAS E INGRESOS POR AÑOS EN LOS DIFERENTES SERVICIOS HOSPITALARIOS.**

SERVICIOS	CAMAS	INGRESOS			
		1990	1991	1992	1993
CIR. VASCULAR	30	449	527	515	464
APARATO DIGESTIVO	54	871	905	909	826
CARDIOLOGIA	30	911	960	922	545
CIR. CARDIACA	20	571	652	722	291
CIR. GENERAL I	58	1178	1152	1408	1158
CIR. GENERAL II	99	1362	1339	1609	1202
CIR. GENERAL III	37	481	414	420	376
NEUROLOGIA	36	621	606	651	535
C. MAXILOFACIAL	-	61	72	228	182
C. PEDIATRICA	-	399	415	447	452
C. PLASTICA	12	52	41	42	43
CUIDADOS INTENSIVOS	34	1813	1869	1929	903
DERMATOLOGIA	16	66	33	37	51
ENDOSCOPIA	-	42	43	30	21
EXPLORACION CARDIOPULMONAR	7	1060	1519	2026	1571
ENDOCRINOLOGIA	15	175	170	177	97
HEMATOLOGIA CLINICA	21	548	496	547	560
LACTANTES	24	347	335	394	438
GERIATRIA	18	505	484	541	594
MEDICINA INTERNA I	83	1342	1497	1582	1373
MEDICINA INTERNA II	100	1250	1284	1457	1252
MEDICINA INTERNA III	86	1740	1707	1623	1534
MEDICINA INTERNA IV	62	1107	1072	976	928
U. DE INFECCIOSOS	16	299	422	282	323
NEFROLOGIA	24	358	391	431	353
NEONATOLOGIA	68	328	331	353	357
NEUROCIRUGIA	40	614	621	620	388
OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA	135	3687	3689	4131	4192
OFTALMOLOGIA	56	1793	1422	1319	1167
ONCOLOGIA	47	1004	991	1053	950
OTORRINOLARINGOLOGIA	38	507	486	535	446
PEDIATRIA	59	801	794	799	1092
PSIQUIATRIA	84	897	981	932	888
TRAUMATOLOGIA	70	1534	1594	1647	1406
U.HOSPITALIZACION LIMITADA	14	2727	2513	3185	3620
UROLOGIA	62	764	798	936	881

### **1.1.-Laboratorio.**

El servicio de Microbiología procesa aproximadamente 190000 muestras al año que provienen de pacientes ingresados y de pacientes atendidos en consultas externas. Tiene áreas de diagnóstico en: bacteriología, parasitología, serología, micología y virología.

En el período de 4 años un total de 64024 hemocultivos fueron procesados en el Servicio de Microbiología Clínica. Las muestras de hemocultivo se obtuvieron y procesaron según métodos estándar<sup>262</sup>. Se realizaron tres extracciones de 10 cc. cada una en adultos y un número y volumen variable en el caso de los niños. Cada muestra se dividió en dos frascos, uno para atmósfera aerobia y otro para incubación en anaerobiosis. Los hemocultivos se procesaron mediante los sistemas Bactec NR 660 (Enero 1990-Abril 1992) y Bactec NR 860 (Mayo 1992-Diciembre 1993) (Johnston Laboratories, Maryland, USA). Los antibiogramas se realizaron mediante el método de difusión en agar, siguiendo las normas de la NCCLS (National Committee of Clinical Laboratories Standards).

### **1.2.-Servicio de Hematología Clínica.**

El servicio de Hematología Clínica atiende tanto pacientes ambulatorios como en régimen de hospitalización y en él se realizan trasplantes de médula ósea. El servicio consta de 21 camas y tiene una media de 538 pacientes ingresados por año, lo que da una tasa de 3.9 camas por cada 100 pacientes ingresados. Seis de las 21 camas pertenecen a la Unidad de Aislamiento donde ingresan los pacientes neutropénicos; son habitaciones individuales con flujo de aire filtrado microbiológicamente y para entrar en ellas es necesario seguir unas normas de

aislamiento inverso como son guantes, mascarilla, gorro, bata y calzado limpio. La duración media de la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados en el servicio de Hematología es de 12.1 días.

### **1.3.-Servicio de Oncología.**

El servicio de Oncología también atiende pacientes ambulatorios y hospitalizados y en él también se realizan trasplantes de médula ósea. El servicio consta de 47 camas y tiene una media de 999 pacientes ingresados por año, lo que da una tasa de 4.7 camas por cada 100 pacientes ingresados. El servicio de Oncología no dispone de Unidad de Aislamiento ni de habitaciones con flujo de aire filtrado microbiológicamente. Los pacientes neutropénicos son ingresados en habitaciones simples o dobles y para entrar en ellas también se siguen normas de aislamiento inverso. La duración media de la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados en el servicio de Oncología es de 12.3 días.

## **2.-BACTERIEMIAS. PROTOCOLO CLINICO.**

### **2.1.-Diseño del estudio.**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ingresados en el servicio de Hematología y en el servicio de Oncología que desarrollaron un episodio de bacteriemia significativa durante el período de ingreso.

En el caso de un paciente incluido en el estudio, la recogida de datos se hizo siguiendo un protocolo previamente establecido.

Todos los enfermos hematológicos neutropénicos eran aislados en habitaciones individuales con flujo de aire filtrado microbiológicamente y se les administraba norfloxacin y nistatina como profilaxis antibiótica durante todo el período de duración de la neutropenia.

Todos los enfermos neutropénicos que presentaron fiebre fueron sometidos a anamnesis y exploración física detallada, se les realizó una radiografía de tórax y una analítica complementaria y se tomaron muestras para cultivo de sangre, orina y de otras localizaciones si las manifestaciones clínicas así lo aconsejaban. En el plazo de dos horas desde el comienzo de la fiebre se les comenzó a administrar tratamiento antibiótico empírico consistente en ceftazidima, amikacina y vancomicina. El resto de los enfermos febriles recibían una pauta antibiótica empírica que variaba según la sospecha clínica.

## 2.2.-Definiciones.

Se definió fiebre como la presencia de temperatura axilar mayor de 38.5°C en una sola toma o mayor de 38°C dos ó mas veces en 12 horas sin coincidir con la infusión de sangre o hemoderivados.

Se definió neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos menor o igual a 500/mm<sup>3</sup>.

Se consideró bacteriemia significativa el aislamiento de un microorganismo en uno o más frascos de hemocultivos, excepto cuando el microorganismo aislado fue *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* grupo *viridans*, *Bacillus* spp. o *Propionibacterium* spp., en cuyo caso se requirió el crecimiento del mismo microorganismo, con el mismo patrón de sensibilidad a antibióticos, en dos o más frascos de hemocultivos.

## 2.3.-Características de los pacientes.

### 2.3.1.-Datos generales.

Los datos generales de cada paciente incluían nombre, apellidos, edad, sexo, fecha de ingreso, fecha de alta o de exitus, servicio de procedencia, cama del paciente, días de estancia en el hospital, días de estancia previos a la infección y fecha de extracción del hemocultivo. También se recogía si el enfermo había estado ingresado en el hospital en las dos semanas previas a la fecha de inclusión en el estudio.

### **2.3.2.-Factores predisponentes.**

De cada paciente se recogieron los factores predisponentes para la adquisición de la infección así como la existencia de maniobras invasivas o cirugía. Se anotaron los siguientes factores predisponentes: catéteres endovasculares, sondas vesicales, diálisis, transfusiones, intubación endotraqueal, tratamiento con esteroides y tratamiento con inmunosupresores o quimioterapia. También se consideraron factores predisponentes de infección la presencia de neutropenia ( $PMN \leq 500/mm^3$ ), la adicción a drogas por vía parenteral y la presencia de úlceras o heridas.

En la hoja de recogida de datos también quedó reflejado la existencia de infecciones y de antibioterapia previas.

### **2.3.3.-Enfermedades de base.**

Se indicaron las enfermedades de base de los pacientes así como la situación clínica previa a la bacteriemia. Las enfermedades de base fueron clasificadas según los criterios de McCabe y Jackson<sup>263</sup> en:

- Rápidamente fatal: cuando la muerte era previsible en un plazo de días o semanas.
- Ultimamente fatal: cuando la muerte era previsible en un plazo de meses o años.
- No fatal: cuando la muerte no era previsible.

En los pacientes que sufrían una enfermedad hematológica se anotó el tipo



de enfermedad y la situación actual de la enfermedad de base. En los pacientes con neoplasias sólidas se detalló el tipo y localización de la neoplasia.

#### **2.3.4.-Situación clínica.**

En este apartado se recogieron los síntomas y signos de la infección. La situación clínica durante la bacteriemia fué clasificada siguiendo los criterios de Winston<sup>264</sup> en:

- Crítica: rápidamente deteriorante con muerte probable en un corto período de tiempo.
- Mala: situación deteriorada con muerte probable pero no inminente.
- Regular: situación deteriorada en la que no es probable que ocurra la muerte.
- Estable: en la que la muerte no es un acontecimiento esperado.

#### **2.3.5.-Focalidad y tipo de infección.**

Se consideró que existía una infección focal en aquellos casos en que existían síntomas y signos de infección localizada y se aisló el microorganismo responsable en muestras procedentes de dicha localización.

Se consideró que existía infección urinaria cuando existían manifestaciones clínicas de esta infección y se aisló el microorganismo en número superior a más de 100.000 unidades formadores de colonias por ml. en el cultivo de orina.

En el caso de neumonía se consideraron aquellos pacientes con

manifestaciones clínicas de infección del tracto respiratorio inferior y evidencia radiológica de infiltrados pulmonares no explicados por otras causas con o sin aislamiento del microorganismo en las muestras recogidas mediante broncoscopia.

Se definió infección de herida o úlcera como la presencia de manifestaciones de infección localizada, con signos inflamatorios o supuración purulenta y aislamiento del microorganismo en muestras tomadas del foco de infección.

En el caso de las osteomielitis y de las artritis fue necesario el diagnóstico clínico de estas infecciones y el aislamiento del microorganismo de muestras procedentes del foco de infección tomadas por un método que asegurase la ausencia de contaminación.

Los abscesos se consideraron que eran causados por el microorganismo cuando en muestras tomadas por procedimientos estériles se aislaba dicho microorganismo.

Se consideró que la bacteriemia era asociada al catéter cuando la misma cepa encontrada en los hemocultivos se encontró en el cultivo del catéter en un número superior a 50 colonias por centímetro de catéter.

Se definió como focalidad abdominal la presencia de un proceso infeccioso en el interior de la cavidad peritoneal o en el espacio retroperitoneal y comprende un amplio grupo de infecciones, como las infecciones localizadas y difusas del peritoneo, abscesos localizados en los diferentes compartimentos de la cavidad abdominal, e infecciones y abscesos localizados en vísceras y órganos de dicha cavidad.

### **2.3.6.-Tratamiento y evolución.**

Se recogió el tratamiento administrado en los episodios de bacteriemia incluyendo el fármaco escogido, vía, dosis, duración de administración de los mismos y si existió algún procedimiento quirúrgico que fuera parte del tratamiento (drenaje de abscesos, etc.).

Se consideró como tratamiento antibiótico adecuado la administración de fármacos activos "in vitro" contra el microorganismo aislado, que tuvieran reconocida eficacia clínica y que fueran administrados a dosis terapéuticas.

Los pacientes fueron seguidos desde el momento de adquisición de la bacteriemia hasta su alta por curación o su fallecimiento y la evolución y la mortalidad están referidas a este período de seguimiento.

Se consideró que se podía evaluar la eficacia del tratamiento (evolución valorable) cuando éste era administrado al menos durante 48 horas, el paciente no fallecía como consecuencia de la enfermedad de base antes de completar el tratamiento y la situación clínica de base permitía evaluar la respuesta al tratamiento antibiótico.

En el caso de muerte se recogió la causa de la misma y se consideró debida a la enfermedad de base o a la bacteriemia siguiendo los criterios previamente descritos. En el caso de muerte se consideró que se debía a la bacteriemia cuando la muerte se relacionaba claramente con el episodio de bacteriemia y no podía ser explicada por otras causas. El resto de los casos de muerte se consideraron consecuencia de la enfermedad de base del paciente.

La evolución clínica del episodio de bacteriemia se clasificó como: 1.- Curación en aquellos casos en que se produjo la desaparición de las manifestaciones clínicas y la negativización de los hemocultivos. 2.- Fracaso como la persistencia de las manifestaciones clínicas, de los hemocultivos positivos y la evidencia de muerte directamente debida a la infección.

#### **2.4.-Datos de laboratorio.**

De cada uno de los pacientes con bacteriemia se recogió toda la información disponible en el servicio de Microbiología referente a muestras con cultivo positivo, microorganismos aislados y su sensibilidad a los antibióticos.

#### **2.5.-Análisis estadístico.**

El análisis de las variables se realizó mediante el paquete estadístico SPSS/PC + V4.0. El test de la t de Student se utilizó para la comparación de datos cuantitativos previo estudio de la homogeneidad de la varianza (F de Snedecor). La asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la chi cuadrado (o el test exacto de Fisher cuando fue necesario) y se consideró que la diferencia era estadísticamente significativa cuando  $p < 0.05$ .

Se ajustó un modelo de regresión logística para aislar el efecto de los factores que influían en la mortalidad de los pacientes. La magnitud del efecto se calculó mediante la Odds Ratio ajustada y su intervalo de confianza al 95%. El método utilizado fue una regresión por pasos (Forward stepwise method) mediante evaluación de la razón de máxima verosimilitud (Likelihood ratio), la deviance y el chi cuadrado residual como medida de ajuste global.

### **3.-ESTUDIO DE COLONIZACION EN PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE VANCOMICINA, NORFLOXACINA Y FLUCONAZOL VERSUS NORFLOXACINA Y FLUCONAZOL COMO PAUTAS DE DESCONTAMINACION INTESTINAL SELECTIVA.**

#### **3.1.-Diseño del estudio.**

En los últimos años se ha venido observando un aumento de bacteriemias debidas a microorganismos Gram positivos y este aumento ha sido especialmente importante en los pacientes neutropénicos. Con el fin de evaluar la eficacia de vancomicina en la profilaxis antibiótica para la prevención de infecciones en pacientes neutropénicos se utilizaron dos tipos de pautas de descontaminación intestinal selectiva. Una de ellas consistió en la asociación de vancomicina, fluconazol y norfloxacin, y la otra en fluconazol y norfloxacin. Se evaluaron los cambios de la flora intestinal, orofaríngea, nasal y cutánea de los pacientes incluidos en ambos grupos comparando los microorganismos aislados de dichas localizaciones con los causantes de bacteriemia en estos pacientes.

Durante el período de estudio (Enero 1993 a Diciembre 1993) todos los pacientes neutropénicos sin fiebre y sin haber recibido antibióticos en los últimos 14 días fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos para recibir dos pautas de descontaminación intestinal selectiva. La pauta A consistía en la administración oral de un antibiótico activo frente a microorganismos Gram positivos (vancomicina), un antibiótico activo frente a microorganismos Gram negativos (norfloxacin) y un antifúngico (fluconazol); la pauta B consistía en la administración oral de norfloxacin y fluconazol.

Los pacientes pertenecientes a los dos grupos fueron seguidos prospectivamente. Se recogieron datos clínicos, analíticos y microbiológicos de cada paciente y se realizó un estudio de colonización por microorganismos resistentes a los antimicrobianos administrados; para ello se realizaron tomas de nariz, faringe, axila y heces antes de comenzar la pauta de profilaxis (día 0) y los días 3, 7 y 14 después de comenzar la pauta de profilaxis.

### **3.2.-Pautas terapéuticas.**

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, A y B, según tabla de números aleatorios.

Grupo A. Se administró:

- Vancomicina: 250 mg/cada 6 horas por vía oral.
- Norfloxacin: 400 mg/cada 12 horas por vía oral.
- Fluconazol: 200 mg/día por vía oral.

Grupo B. Se administró:

- Norfloxacin: 400 mg/cada 12 horas por vía oral.
- Fluconazol: 200 mg/día por vía oral.

### **3.3.-Criterios de inclusión.**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

1. Pacientes adultos con procesos hematológicos que recibían tratamiento con poliquimioterapia intensiva y tenían una cifra de neutrófilos inferior a 500/mm<sup>3</sup>.
2. Sin tratamiento antibiótico en las dos semanas previas.

- 3.Sin evidencia clínica de infección.
- 4.Sin alergia a ninguno de los fármacos estudiados.
- 5.Pacientes que no se encontraban en una situación clínica terminal.

### **3.4.-Comienzo del tratamiento.**

Se inició el tratamiento el primer día de neutropenia.

### **3.5.-Motivos de suspensión del tratamiento profiláctico.**

El tratamiento antibiótico profiláctico se suspendió cuando se cumplía alguna de las siguientes condiciones:

- 1.Desaparición de la neutropenia.
- 2.Aparición de alergia u otros efectos secundarios graves de la medicación.
- 3.Imposibilidad de deglutir la medicación.

Las infecciones y el tratamiento antibiótico sistémico no fueron motivo para suspender la medicación.

### **3.6.-Características de los pacientes.**

#### **3.6.1.-Datos generales.**

Los datos generales de cada paciente incluían nombre, apellidos, edad, sexo, fecha de inicio de la neutropenia, fecha de fin de neutropenia o de exitus, días de neutropenia, cama del paciente, fecha del último ciclo de quimioterapia, tipo de quimioterapia recibida, días de estancia previos a la infección y fecha de extracción del hemocultivo. También se recogía la fecha de inclusión en el estudio y la pauta

de profilaxis que recibió.

### **3.6.2.-Factores predisponentes.**

De cada paciente se recogieron los factores predisponentes para la adquisición de la infección así como la existencia de maniobras invasivas o cirugía. Se anotaron los siguientes factores predisponentes: catéteres endovasculares, sondas vesicales, diálisis, transfusiones, intubación endotraqueal, tratamiento con esteroides y tratamiento con inmunosupresores o quimioterapia. También se consideraron factores predisponentes de infección la adicción a drogas por vía parenteral y la presencia de úlceras o heridas.

### **3.6.3.-Enfermedades de base.**

Se indicaron las enfermedades de base y procesos hematológicos de los pacientes. La situación actual de la enfermedad hematológica se clasificó en inducción, remisión, recaída y trasplante de médula ósea.

### **3.6.4.-Randomización.**

Se anotó la fecha de inclusión en el protocolo y la pauta que recibieron los pacientes.



### 3.6.5.-Evolución.

#### 3.6.5.1.-Toma de muestras.

Las sucesivas muestras se fueron recogiendo teniendo en cuenta el ejemplo del siguiente esquema de fechas:

Nº	Día	Fecha	Nariz	Faringe	Axila	Heces
1º	Día 0	10-5-93	X	X	X	X
2º	Día 3	13-5-93	X	X	X	X
3º	Día 7	17-5-93	FIN NEUTROPENIA			
4º	Día 14					
5º	Día 21					
6º	Día 28					

#### 3.6.5.2.-Evaluación clínica.

Los pacientes incluídos en el estudio, se siguieron durante el episodio de neutropenia y se anotaron los datos clínicos generales. Si existía evidencia de infección se recogía en la HOJA DE RECOGIDA DE DATOS la documentación microbiológica, en caso de que se pudiese obtener. El estudio clínico y microbiológico y el tratamiento en casos de infección se realizó según pautas habituales.

En un gráfico evolutivo se anotaron día a día los siguientes parámetros: temperatura, número de plaquetas, número de neutrófilos, transfusiones de hemoderivados, tratamientos recibidos, evolución clínica y evolución

microbiológica.

#### **3.6.5.3.-Evaluación Microbiológica.**

Se realizaron cultivos de seguimiento para determinar los cambios en la flora del paciente y se realizaron los días:

- Día 0. Antes de comenzar el tratamiento.
- Día 3. Después del comienzo.
- Día 7.       "               "
- Día 14.       "               "
- Día 21.       "               "
- Día 28.       "               "

Se realizaron cultivos semanalmente si persistía la neutropenia. Se obtuvieron muestras de:

- Heces.
- Nariz.
- Faringe.
- Axila del lado donde estuviese el catéter.

Las muestras una vez obtenidas se enviaron al laboratorio de Microbiología.

#### **3.6.5.4.-Evaluación de la tolerancia.**

Se anotó si el paciente había tolerado la profilaxis antibiótica. Los motivos de suspensión de la pauta de profilaxis fueron:

- Desaparición de la neutropenia.
- Alergia o efectos secundarios a la medicación.
- Imposibilidad de deglución por intensa mucositis.

**3.7.-Mecánica del estudio.**

1. Inclusión del paciente.
2. Recogida de datos generales.
3. Randomizar.
4. Recoger cultivos.
5. Pautar medicación.
6. Seguimiento.
7. Solicitar siguientes cultivos.

#### **4.-EPISODIOS DE NEUTROPENIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE. RIESGO DE INFECCION.**

##### **4.1.-Diseño del estudio.**

Aproximadamente el 80% de los episodios de neutropenia ocurren en los pacientes con leucemia mieloide aguda. Con el fin de evaluar el número de episodios febriles y el número y tipo de infecciones que sufren los pacientes neutropénicos ingresados en el servicio de Hematología, se estudiaron retrospectivamente todos los episodios de neutropenia de los pacientes con leucemia aguda mieloide ingresados durante el período de estudio (Enero 1990 a Diciembre 1993).

##### **4.2.-Hoja de recogida de datos.**

En la hoja de recogida de datos se anotaron los siguientes datos: nombre, apellidos, edad, sexo, fecha del episodio de neutropenia, enfermedad hematológica de base y situación actual de la misma, duración de la neutropenia, si desarrolló un episodio de infección y en caso afirmativo si existió focalidad.

##### **4.3.-Definiciones.**

La situación actual de la enfermedad de base hematológica se clasificó en:

-Inducción: situación en la que se encuentran aquellos pacientes que reciben quimioterapia por primera vez para alcanzar la remisión completa de la enfermedad.

-Remisión completa: situación en la que se encuentran aquellos pacientes que tras haber recibido quimioterapia intensiva tienen menos de un 5% de blastos en médula ósea, no tienen blastos en sangre periférica, tienen más de 500 polimorfonucleares, más de 10 g. de hemoglobina, más de 100000 plaquetas y no tienen síntomas de la enfermedad.

-Recaída: situación en la que se encuentran aquellos pacientes que tras haber logrado remisión de su enfermedad, aparacen de nuevo los síntomas de enfermedad o tienen más de un 5% de blastos en médula ósea, tienen blastos en sangre periférica, tienen menos de 500 polimorfonucleares, menos de 10 g. de hemoglobina o menos de 100000 plaquetas.

-Trasplante de médula ósea (TMO): situación en la que se encuentran aquellos pacientes que tras haber logrado remisión completa de su enfermedad se someten a quimioterapia agresiva para realizar el trasplante de médula ósea.

La focalidad infecciosa se consideró microbiológicamente documentada con bacteriemia cuando, además de los síntomas y signos de infección localizada, se recuperaba el microorganismo causante de dicha infección en los hemocultivos; se consideró microbiológicamente documentada cuando se recuperaba el microorganismo causante en muestras procedentes de dicha focalidad; se consideró clínicamente documentada cuando existía un sitio de infección pero no se disponía de documentación microbiológica; se consideró fiebre sin foco aparente cuando no se identificaba el sitio de infección y no se disponía de documentación microbiológica.

## 5.-MATERIAL Y METODO DE LABORATORIO.

### 5.1.-Cultivos de vigilancia de las pautas de profilaxis.

Las muestras una vez obtenidas se enviaron al laboratorio de Microbiología. Se procesaron para la investigación de bacterias aerobias y hongos, y se sembraron en:

- Agar sangre.
- Agar MacConkey.
- Agar sangre nalidíxico (CNA).
- Agar Saboureaud.

Las placas de agar sangre, agar MacConkey y agar sangre nalidíxico se incubaron a 37°C durante 24 horas. Las placas de agar Saboureaud se incubaron a 30°C durante 24 horas. Se valoró la presencia de microorganismos a nivel de género o familia según el siguiente esquema:

MEDIO	MICROORGANISMO
Agar sangre nalidíxico (CNA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<i>Staphylococcus</i>.</li> <li>-<i>Streptococcus</i> <math>\alpha</math>-hemolítico.</li> <li>-<i>Streptococcus</i> <math>\beta</math>-hemolítico.</li> <li>-<i>Streptococcus</i> no hemolítico</li> <li>-<i>Corynebacterium</i> sp.</li> <li>-<i>Bacillus</i> sp.</li> <li>-Levaduras.</li> </ul>
Agar McConkey	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bacilos Gram negativos lactosa + (BGN L+).</li> <li>-Bacilos Gram negativos lactosa - (BGN L-).</li> <li>-<i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</li> </ul>
Agar Saboureaud	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Levaduras.</li> </ul>

Se determinó la sensibilidad a norfloxacin de todos los microorganismos

Gram negativos aislados por difusión en agar mediante discos de papel con una carga de 10  $\mu$ g. de antibiótico. Se consideró sensible un halo de inhibición  $\geq 17$  mm. y se consideró intermedio un halo de inhibición de 13-16 mm.<sup>265</sup>. También se determinó la sensibilidad a vancomicina de todos los microorganismos Gram positivos aislados por difusión en agar utilizando discos de papel con una carga de 30  $\mu$ g. de antibiótico. Se consideró sensible un halo de inhibición  $\geq 12$  mm. y se consideró intermedio un halo de inhibición de 10-11 mm.<sup>265</sup>.

Una vez leídas las placas, se sellaron y se guardaron en envases de cartón protegidos en la nevera, anotando la fecha en el exterior, para desecharlas dos semanas después, cuando se tuviesen las siguientes muestras de cultivos.

Las placas conservadas se utilizarían en caso de existir infección documentada para determinar si el agente etiológico de dicha infección colonizaba previamente al paciente. Para ello, se recuperaría la bacteria probable, se identificaría y se determinaría su sensibilidad.

## ***RESULTADOS***



## **1.-BACTERIEMIAS EN HEMATOLOGIA**

### **1.1.-Población general.**

Durante un período de cuatro años (Enero 1990-Diciembre 1993), se registraron 229 episodios de bacteriemia o fungemia correspondientes a 125 pacientes ingresados en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario San Carlos. Durante el mismo período de tiempo ingresaron en el Servicio de Hematología 2515 pacientes, lo que supone una tasa de 9.10 episodios/100 ingresos (Tabla 5).

La edad media de los pacientes fue de  $49.94 \pm 18.23$  años con un rango que oscilaba entre los 14 y 93 años. En la figura 2 se observa la distribución de la edad de la población agrupada en clases con un intervalo de clase de 10 años. Del total de los 229 episodios de bacteriemia, 120 (52.4%) ocurrieron en varones y 109 (47.6%) en mujeres (Tabla 6).

En 43 (18.8%) ocasiones los pacientes habían sufrido alguna infección en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia y en 42 (18.3%) ocasiones habían recibido antibióticos en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia.

Los pacientes tenían una estancia hospitalaria previa al desarrollo de la bacteriemia de  $16.58 \pm 22.69$  días de media con un rango que oscilaba entre 1 y 157 días. La estancia total de los pacientes fue de  $39.05 \pm 36.16$  días de media con un rango de 1 a 203 días. En la figura 3 se observa la distribución de la estancia total de la población agrupada en clases con un intervalo de clase de 10 años.

AÑOS

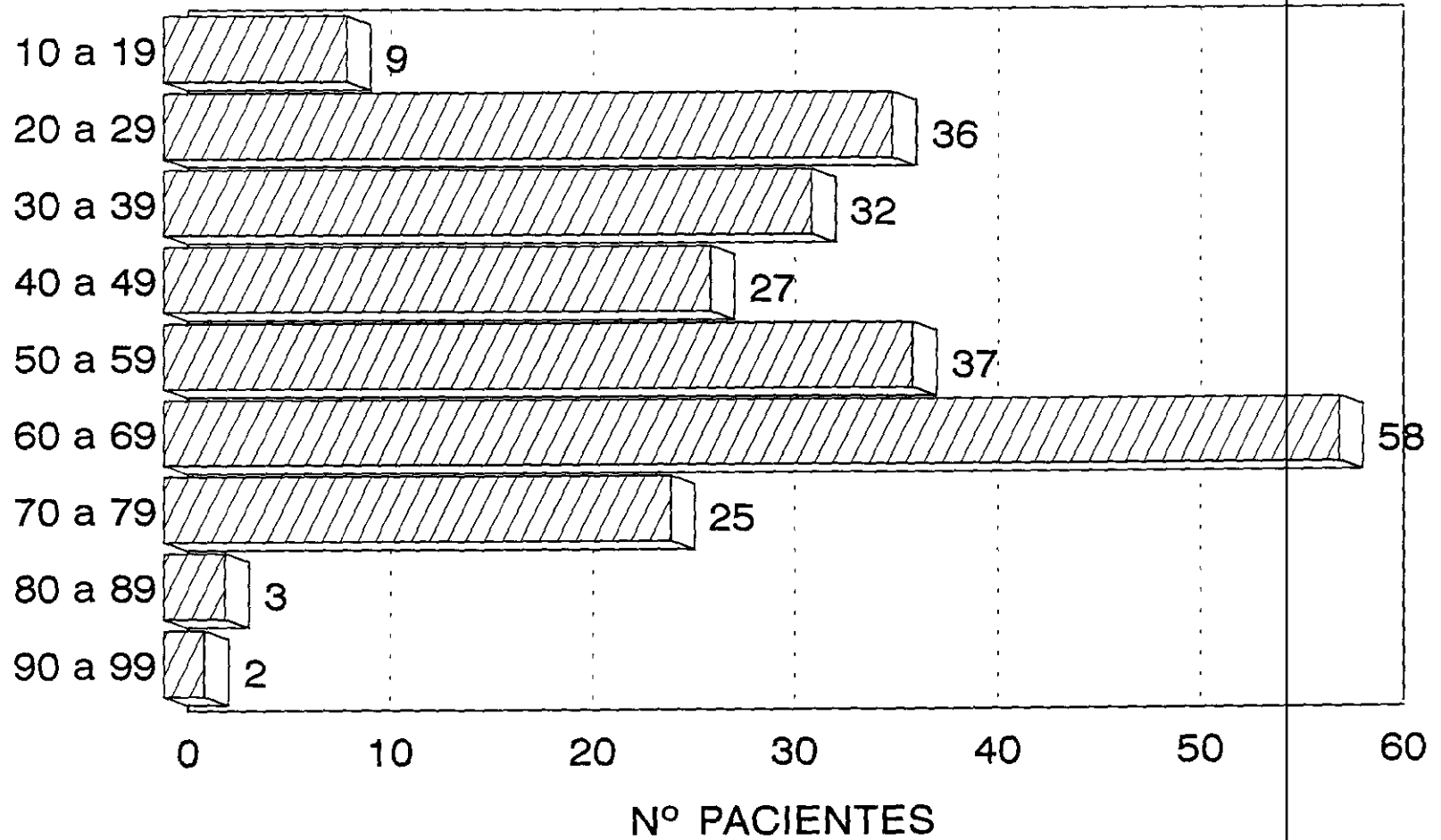


Figura 2. Grupos de edad en los pacientes hematológicos.

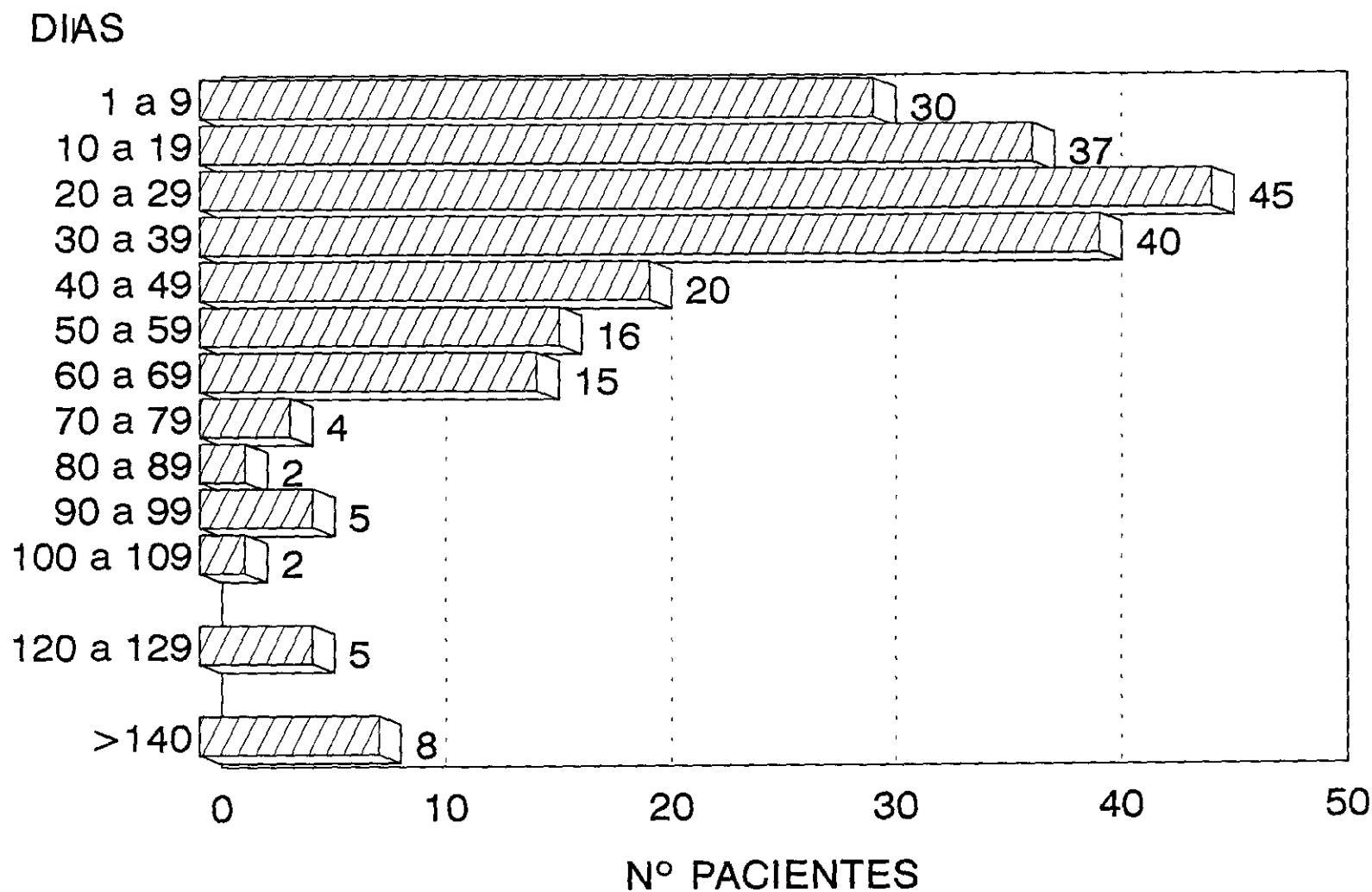


Figura 3. Estancia total de los pacientes hematológicos.

### **1.1.1.-Enfermedades de base.**

Todos los pacientes objeto de nuestro estudio padecían procesos hematológicos malignos, entre los cuales los más frecuentes eran las leucemias agudas (51.1%). En 76 (33.2%) episodios los pacientes sufrían una leucemia aguda mieloblástica (LAM), en 40 (17.5%) una leucemia aguda linfoblástica (LAL), en 36 (15.7%) un linfoma no Hodgkin (LNH), en 20 (8.7%) una leucemia linfocítica crónica (LLC), en 19 (8.3%) un mieloma múltiple (MM), en 16 (7%) una leucemia mielocítica crónica (LMC), en 10 (4.4%) una enfermedad de Hodgkin (EH) y en 12 (5.2%) otros procesos, como hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en 3 casos (1.3%), aplasia medular en 2 (0.9%), anemia aplásica en 1 (0.4%), anemia sideroblástica en 1 (0.4%), leucemia aguda indiferenciada en 1 (0.4%), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) en 1 (0.4%), policitemia vera (PV) en 1 (0.4%), síndrome linfoproliferativo en 1 (0.4%) y síndrome mieloproliferativo en 1 (0.4%) (Tabla 7).

Además de estos procesos hematológicos, algunos pacientes también sufrían otras enfermedades de base como Diabetes mellitus en 8 (3.5%) casos, cardiopatía en 5 (2.2%) casos, síndrome de inmunodeficiencia adquirido en 3 (1.3%) casos y hepatopatía en 1 (0.4%) caso.

Del total de los 229 pacientes hematológicos, 26 (11.4%) presentaban una enfermedad de base rápidamente fatal y el resto una enfermedad de base últimamente fatal.

### **1.1.2.-Factores predisponentes.**

La mayoría de los pacientes tenía algún factor predisponente para la adquisición de la infección (Tabla 6), como la presencia de vías periféricas o vías centrales en 187 (81.7%) episodios, tratamiento inmunosupresor o quimioterapia intensiva en 151 (65.9%) casos, neutropenia menor o igual a  $500/\text{mm}^3$  en 126 (55%) casos, neutropenia menor o igual a  $100/\text{mm}^3$  en 105 (45.8%) casos, transfusiones de hemoderivados en 86 (37.6%) casos, tratamiento corticosteroideo en 31 (13.5%) casos, sonda vesical en 11 (4.8%) casos, procedimientos quirúrgicos previos o biopsias en 11 (4.8%) casos, sonda nasogástrica en 3 (1.3%) casos, estancia previa en unidades de cuidados intensivos en 2 (0.9%) casos, adicción a drogas por vía parenteral en 2 (0.9%) casos, escaras en 1 (0.4%) caso y endoscopías en 1 (0.4%) caso (Tabla 6).

### **1.1.3.-Tipo de microorganismo.**

Las bacterias aerobias Gram positivas originaron 142 (62.1%) bacteriemias. Las bacterias Gram negativas fueron responsables de 36 (15.7%) episodios, los anaerobios de 10 (4.4%) episodios, las levaduras de 12 (5.2%) episodios y los hongos filamentosos de 2 (0.9%) episodios. Las bacteriemias polimicrobianas estuvieron presentes en 27 (11.8%) casos, de las que 16 (6.9%) estaban producidas por dos o más microorganismos Gram positivos. Por lo tanto, las bacterias aerobias Gram positivas (incluidas las bacteriemias polimicrobianas por dos o más microorganismos Gram positivos) fueron responsables de 158 (68.9%) episodios de bacteriemia en los pacientes con enfermedades hematológicas (Tabla 8).

Las bacterias Gram positivas aisladas de los 142 episodios de bacteriemia originada por estos microorganismos fueron: *Staphylococcus coagulasa negativa* 77 (54.2%), *Staphylococcus aureus* 27 (19%), *Streptococcus grupo viridans* 13 (9.2%), *Streptococcus pneumoniae* 11 (7.7%), *Enterococcus* spp. 9 (6.3%), *Stomatococcus mucilaginosus* 2 (1.4%), *Corynebacterium* spp. 2 (1.4%) y *Micrococcus* spp. 1 (0.7%).

Los 36 microorganismos Gram negativos aislados fueron: *Escherichia coli* 15 (41.7%), *Pseudomonas aeruginosa* 6 (16.7%), *Klebsiella pneumoniae* 6 (16.7%), *Salmonella enteritidis* 3 (8.3%), bacilo Gram negativo no fermentador 2 (5.6%), *Proteus mirabilis* 1 (2.8%), *Morganella morganii* 1 (2.8%), *Acinetobacter calcoaceticus* 1 (2.8%) y *Xanthomonas maltophilia* 1 (2.8%).

Del total de los 10 microorganismos anaerobios aislados, en 5 ocasiones (50%) se aisló *Fusobacterium* spp., en 3 (30%) *Bacteroides fragilis*, en 1 (10%) *Prevotella* spp. y en 1 (10%) *Capnocytophaga* spp.

Se aislaron un total de 14 levaduras y hongos filamentosos que fueron: *Candida albicans* 8 (57.1%), *Candida glabrata* 1 (7.1%), *Candida krusei* 1 (7.1%), *Candida parapsilosis* 1 (7.1%), *Candida* spp. 1 (7.1%), *Rizomucor* 1 (7.1%) y hongo filamentoso 1 (7.1%).

#### 1.1.4.-Focalidad infecciosa.

Se determinó la focalidad infecciosa en 94 episodios de bacteriemia (41%) y en 135 episodios (59%) fue desconocida. La focalidad fue respiratoria en 34 episodios (36.2%), cutáneomucosa en 28 (29.8%), localizada en el catéter en 19

(20.2%), urinaria en 12 (12.8%) y abdominal en 6 (6.4%) (Tabla 6).

En 6 de los 34 episodios de bacteriemia con focalidad respiratoria el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Streptococcus pneumoniae* (17.6%). *Staphylococcus coagulasa negativa* fue el causante del 36.8% (7 de 19) de las bacteriemias con focalidad en el catéter y *Staphylococcus aureus* fue responsable del 21.1% de estos episodios (4 de 19), por lo tanto, *Staphylococcus* spp. originaron el 57.9% de las bacteriemias con focalidad en el catéter. En cuanto a las bacteriemias con focalidad cutánea, el 25% (7 de 28) fueron causadas por *Staphylococcus aureus* y el 17.9% (5 de 28) fueron causadas por *Staphylococcus coagulasa negativa*, lo que hace un total de 42.9% de bacteriemias con focalidad cutánea originadas por *Staphylococcus* spp. *Escherichia coli* fue la especie más frecuentemente aislada (50%) en las bacteriemias con focalidad urinaria (6 de 12).

#### 1.1.5.-Antibioterapia.

Los pacientes recibieron glicopéptidos en 168 (73.4%) casos, betalactámicos en 139 (60.7%) casos, aminoglucósidos en 88 (38.4%) casos, quinolonas en 70 (30.6%) casos, anfotericina B en 32 (13.9%) casos, imipenem en 13 (5.7%) casos, anaerobicidas en 13 (5.7%) casos y macrólidos en 5 (2.2%) casos (Tabla 6).

Las pautas antibióticas más frecuentemente prescritas a los pacientes hematológicos fueron combinaciones de betalactámicos con aminoglucósidos y glicopéptidos en 59 ocasiones (25.8%), combinaciones de quinolonas con glicopéptidos en 32 ocasiones (14%) y betalactámicos en monoterapia en 21 episodios (9.2%) (Tabla 9).

Del total de los 229 pacientes hematológicos, 204 (89.1%) recibieron tratamiento antibiótico adecuado para el episodio de bacteriemia.

#### 1.1.6.-Evolucion.

Del total de los 229 episodios de bacteriemia, en 19 (8.3%) ocasiones los pacientes se encontraban, según los criterios de Winston, en una situación clínica crítica, 47 (20.5%) en una situación clínica mala, 160 (69.9%) en una situación regular y 3 (1.3%) en una situación estable.

En cuanto a la evolución, a lo largo del estudio 49 enfermos (21.4%) murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia y en 23 de ellos (46.9% del total de exitus y 10% del total de pacientes) la infección fue la causa más probable de la muerte (Tabla 6).

Del total de los 23 episodios de bacteriemia en que se produjo la muerte debida a la infección, el 39.2% (9 de 23) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram negativos, el 26.1% (6 de 23) fueron debidos a microorganismos Gram positivos, el 21.7% (5 de 23) a levaduras y hongos filamentosos, el 8.7% (2 de 23) a bacteriemias polimicrobianas y el 4.3% (1 de 23) a microorganismos anaerobios. No se encontraron diferencias significativas en la etiología de las bacteriemias relacionadas con el exitus en pacientes hematológicos y en pacientes oncológicos (Tabla 10).

Se produjo el exitus durante el 4.2% (6 de 142) de los episodios de bacteriemia producidos por microorganismos Gram positivos, en el 25% (9 de 36) de los producidos por microorganismos Gram negativos, en el 35.7% (5 de 14) de



los producidos por hongos filamentosos y levaduras, en el 10% (1 de 10) de los producidos por anaerobios y en el 7.4% (2 de 27) de los producidos por bacteriemias polimicrobianas. No se encontraron diferencias significativas en el número de exitus debidos a la bacteriemia según los diferentes microorganismos en pacientes hematológicos y oncológicos (Tabla 11).

**TABLA 5. NUMERO DE PACIENTES INGRESADOS EN LOS SERVICIOS DE HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA.**

	HEMATOLOGIA	ONCOLOGIA
1990	548	1004
1991	496	991
1992	547	1053
1993	560	950
<b>TOTAL</b>	<b>2515</b>	<b>3998</b>
<b>Nº EPISODIOS DE BACTERIEMIA</b>	<b>229</b>	<b>117</b>
<b>Nº EPISODIOS/100 INGRESOS</b>	<b>9.10</b>	<b>2.92</b>

TABLA 6. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES HEMATOLOGICOS Y ONCOLOGICOS

	HEMATOLOGIA (n = 229)	ONCOLOGIA (n = 117)	<i>p</i>
<b>SEXO:</b> Varon Mujer	120 (52.4%) 109 (47.6%)	56 (47.9%) 61 (52.1%)	0.424
<b>EDAD:</b> Media Rango	49.94 ± 18.23 (14-93)	52.87 ± 14.46 (23-86)	0.131
<b>INFECCIONES PREVIAS</b>	43 (18.8%)	33 (28.2%)	<b>0.045</b>
<b>Nº INFECCIONES PREVIAS</b>	0.27 ± 0.66	0.41 ± 0.83	0.106
<b>ANTIBIOTICOS PREVIOS</b>	42 (18.3%)	33 (28.2%)	<b>0.035</b>
<b>FACTORES PREDISPONENTES</b>			
Vías	187 (81.7%)	98 (83.8%)	0.627
Sonda vesical	11 (4.8%)	6 (5.1%)	0.894
Sonda nasogástrica	3 (1.3%)	6 (5.1%)	<b>0.043</b>
Intubación	-	1 (0.9%)	0.338
Neutropenia			
≤ 500	126 (55%)	43 (36.7%)	<b>0.001</b>
≤ 100	105 (45.8%)	22 (18.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Corticoides	31 (13.5%)	12 (10.3%)	0.381
Tto.inmunosupresor	151 (65.9%)	42 (35.9%)	<b>&lt;0.001</b>
Trasfusiones	86 (37.6%)	29 (24.8%)	<b>0.017</b>
Escaras	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0.562
Endoscopia	1 (0.4%)	6 (5.1%)	<b>0.007</b>
Cirugia	11 (4.8%)	10 (8.5%)	0.168
UCI	2 (0.9%)	3 (2.6%)	0.216
ADVP	2 (0.9%)	1 (0.9%)	0.735
<b>WINSTON</b>			
Crítica	19 (8.3%)	14 (12%)	0.271
Mala	47 (20.5%)	24 (20.5%)	0.999
Regular	160 (69.9%)	64 (55.6%)	<b>0.005</b>
Estable	3 (1.3%)	14 (12%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>EXITUS</b>			
Por bacteriemia	49 (21.4%) 23 (10%)	29 (24.8%) 11 (9.4%)	0.475 0.849
Por enfermedad	26 (11.4%)	18 (15.4%)	0.287

<b>ESTANCIA TOTAL</b>	39.05 ± 36.16 (1-203)	32.59 ± 25.84 (2-114)	0.086
<b>ESTANCIA PREVIA</b>	16.58 ± 22.69 (1-157)	15.41 ± 19.77 (1-92)	0.622
<b>ENFERMEDADES DE BASE</b>			
Diabetes	8 (3.5%)	5 (4.3%)	0.463
Cardiopatía	5 (2.2%)	4 (3.4%)	0.360
Vasculopatía	-	2 (1.7%)	0.114
Hepatopatía	1 (0.4%)	-	0.662
Uropatía	-	5 (4.3%)	0.004
ACVA	-	3 (2.6%)	0.038
Insuficiencia renal	-	3 (2.6%)	0.038
SIDA	3 (1.3%)	3 (2.6%)	0.328
<b>NUMERO ENFERMEDADES</b>	1.11 ± 0.42	1.27 ± 0.66	0.019
<b>FOCALIDAD</b>			
Respiratoria	94 (41%)	64 (54.7%)	0.016
Catéter	34 (14.8%)	15 (12.8%)	0.609
Cutánea	19 (8.3%)	30 (25.6%)	<0.001
Urinaria	28 (12.2%)	5 (4.2%)	0.017
Abdominal	12 (5.2%)	12 (10.2%)	0.082
Genital	6 (2.6%)	3 (2.5%)	0.639
Osteoarticular	-	1 (0.8%)	0.338
Desconocida	-	2 (1.7%)	0.113
	135 (59%)	53 (45.3%)	0.016
<b>ANTIBIOTICOS</b>			
Betalactámicos			
Aminoglucósidos	139 (60.7%)	73 (62.4%)	0.759
Quinolonas	88 (38.4%)	17 (14.5%)	<0.001
Glicopéptidos	70 (30.6%)	14 (12%)	<0.001
Macrólidos	168 (73.4%)	45 (38.5%)	<0.001
Imipenem	5 (2.2%)	3 (2.6%)	0.545
Anaerobicidas	13 (5.7%)	14 (12%)	0.039
Anfotericina B	13 (5.7%)	6 (5.1%)	0.832
	32 (13.9%)	5 (4.3%)	0.006
<b>TRATAMIENTO ADECUADO</b>	204 (89.1%)	97 (82.9%)	0.106

TABLA 7. ENFERMEDADES DE BASE DE LOS PACIENTES HEMATOLOGICOS.

	POBLACION GENERAL (n = 229)	NEUTROPENICOS (n = 126)	NO NEUTROPENICOS (n = 103)
LAM*	76 (33.2%)	57 (45.2%)	19 (18.4%)
LAL	40 (17.5%)	27 (21.4%)	13 (12.6%)
LMC	16 (7%)	6 (4.8%)	10 (9.7%)
LLC	20 (8.7%)	2 (1.6%)	18 (17.4%)
LNH	36 (15.7%)	15 (11.9%)	21 (20.3%)
EH	10 (4.4%)	9 (7.1%)	1 (0.9%)
MM	19 (8.3%)	6 (4.8%)	13 (12.6%)
HPN	3 (1.3%)	-	3 (2.9%)
AM	2 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
AA	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
AS	1 (0.4%)	-	1 (0.9%)
LAI	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
PTT	1 (0.4%)	-	1 (0.9%)
PV	1 (0.4%)	-	1 (0.9%)
SLP	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
SMP	1 (0.4%)	-	1 (0.9%)

\* LAM: Leucemia aguda mieloblástica, LAL: Leucemia aguda linfoblástica, LMC: Leucemia mieloide crónica, LLC: Leucemia linfocítica crónica, LNH: Linfoma no Hodgkin, EH: Enfermedad de Hodgkin, MM: Mieloma múltiple, HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna, AM: Aplasia medular, AA: Anemia aplásica, AS: Anemia sideroblástica, LAI: Leucemia aguda indiferenciada, PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica, PV: Policitemia vera, SLP: Síndrome linfoproliferativo, SMP: Síndrome mieloproliferativo.

TABLA 8. TIPO DE MICROORGANISMOS EN PACIENTES HEMATOLOGICOS Y ONCOLOGICOS

	HEMATOLOGIA (n = 229)	ONCOLOGIA (n = 117)	p
<b>GRAM POSITIVOS</b>	142 (62.1%)	57 (48.7%)	<b>0.018</b>
- <i>Staphylococcus coagulasa neg.</i>	77 (33.6%)	26 (22.2%)	<b>0.028</b>
- <i>Staphylococcus aureus</i>	27 (11.8%)	12 (10.2%)	0.669
- <i>Streptococcus grupo viridans</i>	13 (5.6%)	3 (2.5%)	0.192
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	11 (4.8%)	4 (3.4%)	0.549
- <i>Enterococcus spp.</i>	9 (3.9%)	4 (3.4%)	0.537
- <i>Corynebacterium spp.</i>	2 (0.8%)	3 (2.5%)	0.215
- <i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	2 (0.8%)	-	0.437
- <i>Micrococcus spp.</i>	1 (0.4%)	-	0.662
- <i>Streptococcus pyogenes</i>	-	2 (1.7%)	0.113
- <i>Streptococcus grupo D</i>	-	2 (1.7%)	0.113
- <i>Streptococcus agalactiae</i>	-	1 (0.8%)	0.338
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	36 (15.7%)	42 (35.9%)	<b>&lt;0.001</b>
- <i>Escherichia coli</i>	15 (6.5%)	13 (11.1%)	0.141
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (2.6%)	8 (6.8%)	0.058
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (2.6%)	6 (5.1%)	0.183
-BGNF*	3 (1.3%)	2 (1.7%)	0.549
- <i>Salmonella</i>	3 (1.3%)	2 (1.7%)	0.549
- <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1 (0.4%)	-	0.662
- <i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0.562
- <i>Morganella morganii</i>	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0.562
- <i>Enterobacter cloacae</i>	-	3 (2.5%)	<b>0.038</b>
- <i>Klebsiella oxytoca</i>	-	2 (1.7%)	0.113
- <i>Serratia marcescens</i>	-	2 (1.7%)	0.113
- <i>Pseudomonas cepacia</i>	-	1 (0.8%)	0.338
- <i>Citrobacter freundii</i>	-	1 (0.8%)	0.338
<b>ANAEROBIOS</b>	10 (4.4%)	5 (4.3%)	0.967
- <i>Fusobacterium spp.</i>	5 (2.2%)	1 (0.8%)	0.339
- <i>Bacteroides fragilis</i>	3 (1.3%)	2 (1.7%)	0.549
- <i>Capnocytophaga spp.</i>	1 (0.4%)	-	0.662
- <i>Prevotella spp.</i>	1 (0.4%)	-	0.662
- <i>Clostridium perfringens</i>	-	1 (0.8%)	0.338
- <i>Leptotrichia bucalis</i>	-	1 (0.8%)	0.338
<b>HONGOS</b>	14 (6.1%)	7 (6%)	0.961
- <i>Candida albicans</i>	8 (3.4%)	2 (1.7%)	0.284
- <i>Candida parapsilosis</i>	1 (0.4%)	2 (1.7%)	0.265
- <i>Candida glabrata</i>	1 (0.4%)	-	0.662
- <i>Candida krusei</i>	1 (0.4%)	-	0.662
- <i>Candida spp.</i>	1 (0.4%)	2 (1.7%)	0.265
- <i>Candida paratropicalis</i>	-	1 (0.8%)	0.338
-Hongo filamentoso	2 (0.9%)	-	0.437
<b>POLIMICROBIANAS</b>	27 (11.8%)	6 (5.1%)	<b>0.046</b>

\* Bacilo Gram negativo no fermentador.

TABLA 9. PAUTAS ANTIBIOTICAS EN PACIENTES HEMATOLOGICOS.

PAUTA	NEUTROPENICO S	NO NEUTROPENICO S	TOTAL
SIN TRATAMIENTO	3	4	7
ANF*	3	3	6
IMI	1	3	4
GLI	5	8	13
GLI + OTROS	4	3	7
QUI	1	9	10
QUI + GLI	20	12	32
QUI + GLI + OTROS	7	3	10
B	4	17	21
B + GLI	0	14	14
B + GLI + OTROS	0	3	3
B + QUI ± OTROS	3	7	10
B + AG + GLI	51	8	59
B + AG + GLI + ANF	12	0	12
B + AG + GLI + OTROS	5	2	7
B + AG ± OTROS	5	4	9
OTROS	2	3	5

\* ANF: Anfotericina B, IMI: Imipenem, GLI: Glicopéptidos, QUI: Quinolonas, B: Betalactámicos, AG: Aminoglucósidos.

TABLA 10. ETIOLOGIA DE LAS BACTERIEMIAS RELACIONADAS CON EL EXITUS EN PACIENTES HEMATOLOGICOS Y ONCOLOGICOS.

	HEMATOLOGIC OS	ONCOLOGICO S	p
EXITUS*	23 (10%)	11 (9.4%)	0.849
GRAM NEGATIVOS	9 (39.2%)	7 (63.6%)	0.180
- <i>E. coli</i>	6	1	
- <i>K. pneumoniae</i>	1	2	
- <i>P. aeruginosa</i>	1	3	
-BGNNF**	1	-	
- <i>S. enteritidis</i>	-	1	
GRAM POSITIVOS	6 (26.1%)	4 (36.4%)	0.408
- <i>S. coagulasa neg.</i>	2	-	
- <i>Enterococcus spp.</i>	2	-	
- <i>S. aureus</i>	1	2	
- <i>S. pneumoniae</i>	1	2	
ANAEROBIOS	1 (4.3%)	-	0.676
- <i>Fusobacterium spp.</i>	1	-	
HONGOS	5 (21.7%)	-	0.120
- <i>C. albicans</i>	3	-	
- <i>C. krusei</i>	1	-	
-Hongo filamentoso	1	-	
POLIMICROBIANAS	2 (8.7%)	-	0.450

\* Exitus relacionado con la infección.  
\* \* Bacilo Gram negativo no fermentador.

TABLA 11. NUMERO DE EXITOS RELACIONADOS CON LA BACTERIEMIA SEGUN MICROORGANISMO.

	PACIENTES HEMATOLOGIC OS	PACIENTES ONCOLOGICOS	<i>p</i>
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	9/36 (25%)	7/42 (16.7%)	0.364
- <i>E. coli</i>	6/15 (40%)	1/13 (7.7%)	0.060
- <i>K. pneumoniae</i>	1/6 (16.7%)	2/6 (33.3%)	0.500
- <i>P. aeruginosa</i>	1/6 (16.7%)	3/8 (37.5%)	0.405
-BGNNF*	1/3 (33.3%)	-	0.600
- <i>S. enteritidis</i>	-	1/2 (50%)	0.400
<b>GRAM POSITIVOS</b>	6/142 (4.2%)	4/57 (7%)	0.311
- <i>S. coagulasa neg.</i>	2/77 (2.6%)	-	0.577
- <i>Enterococcus spp.</i>	2/9 (22.2%)	-	0.461
- <i>S. aureus</i>	1/27 (3.7%)	2/12 (16.7%)	0.219
- <i>S. pneumoniae</i>	1/11 (9.1%)	2/4 (50%)	0.153
<b>ANAEROBIOS</b>	1/10 (10%)	-	0.666
- <i>Fusobacterium spp.</i>	1/5 (20%)	-	0.833
<b>HONGOS</b>	5/14 (35.7%)	-	0.098
- <i>C. albicans</i>	3/8 (37.5%)	-	0.466
- <i>C. krusei</i>	1/1 (100%)	-	-
-Hongo filamentoso	1/1 (100%)	-	-
<b>POLIMICROBIANAS</b>	2/27 (7.4%)	-	0.664

\* Bacilo Gram negativo no fermentador.



## **1.2.-Estudio comparativo de los pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos.**

Del total de los 229 episodios de bacteriemia o fungemia ocurridos en pacientes con enfermedades hematológicas, en 126 ocasiones (55.02%) la bacteriemia se produjo durante un episodio de neutropenia (número absoluto de neutrófilos  $\leq 500/\text{mm}^3$ ) (Figura 4).

La edad media de los pacientes neutropénicos fue de  $47.89 \pm 17.01$  años con un rango entre 17 y 93 años, mientras que la edad media de los pacientes no neutropénicos fue de  $52.43 \pm 19.40$  años con un rango entre 14 y 90 años ( $p=0.061$ ) (Tabla 12).

De los 126 episodios de bacteriemia ocurridos en los pacientes neutropénicos, 58 episodios (46%) ocurrieron en varones y 68 (54%) en mujeres, mientras que en los pacientes no neutropénicos 62 episodios (60.2%) se produjeron en varones y 41 (39.8%) en mujeres ( $p=0.032$ ) (Tabla 12).

En 22 ocasiones (17.5%) los pacientes neutropénicos habían sufrido alguna infección en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia y en 22 ocasiones (17.5%) también habían recibido antibióticos en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia (Tabla 12).

La estancia hospitalaria previa a la adquisición de la bacteriemia en los pacientes neutropénicos fue de  $17.61 \pm 14.78$  días (rango 1-90 días), sin diferencia estadísticamente significativa frente a la estancia previa de los pacientes no neutropénicos que fue de  $15.30 \pm 29.65$  días (rango 1-157 días). La estancia total

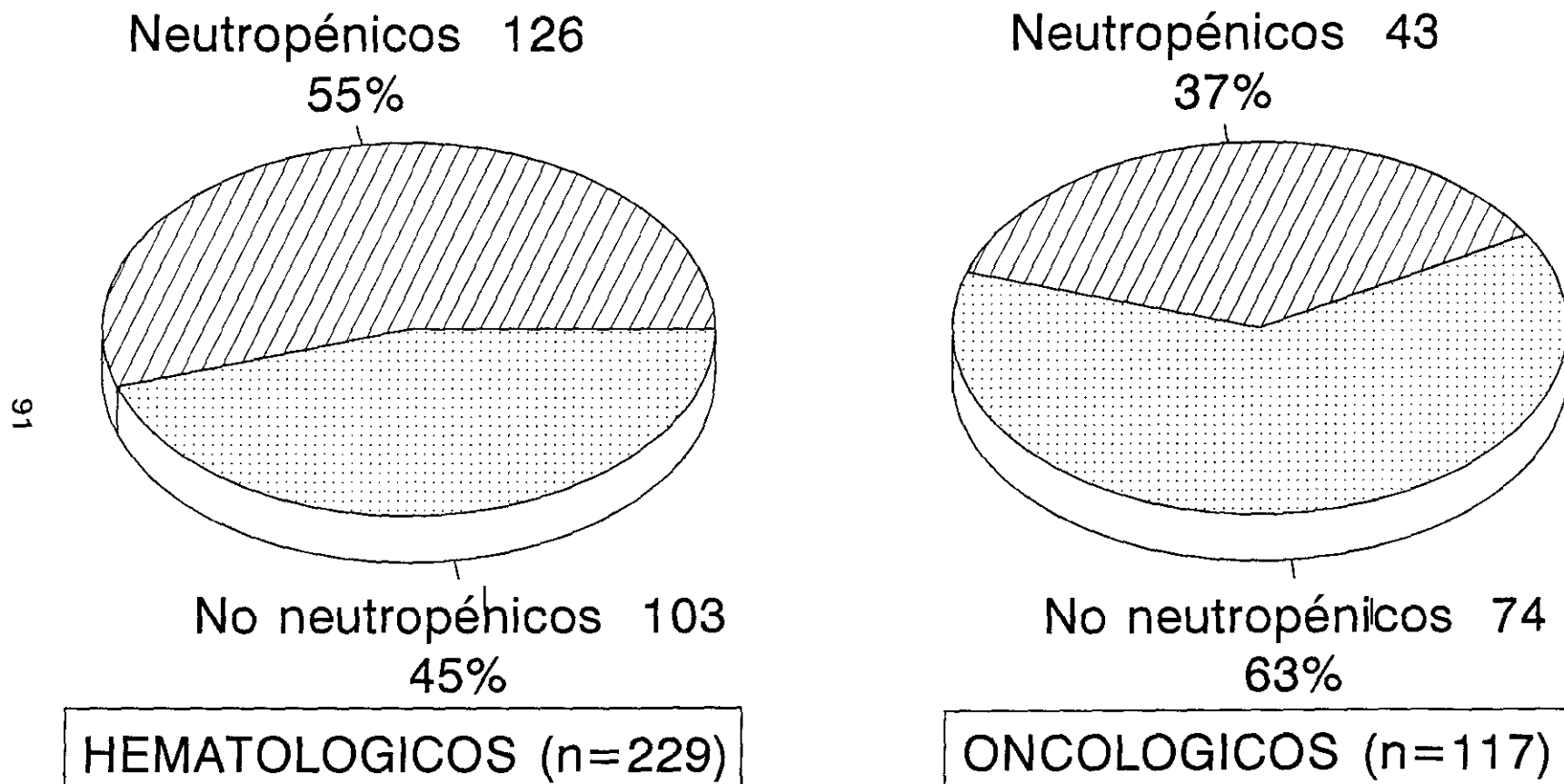


Figura 4. Número de pacientes neutropénicos.

de los pacientes tampoco fue significativamente diferente entre ambos grupos, siendo de  $42.20 \pm 33.70$  días (rango 2-170 días) para los pacientes neutropénicos y de  $35.18 \pm 38.77$  días (rango 1-203 días) para los pacientes no neutropénicos (Tabla 12).

### **1.2.1.-Enfermedades de base.**

En los pacientes neutropénicos las enfermedades de base más frecuentes siguen siendo las leucemias agudas (67.4%). En 57 episodios (45.2%) los pacientes sufrían una leucemia aguda mielobástica (LAM), en 27 (21.4%) una Leucemia aguda linfoblástica (LAL), en 15 (11.9%) un linfoma no Hodgkin (LNH), en 9 (7.1%) una enfermedad de Hodgkin (EH), en 6 (4.8%) una leucemia mieloide crónica (LMC), en 6 (4.8%) un mieloma múltiple (MM), en 2 (1.6%) una leucemia linfocítica crónica (LLC), en 1 (0.8%) una anemia aplásica, en 1 (0.8%) una aplasia medular, en 1 (0.8%) un síndrome linfoproliferativo y en 1 (0.8%) una leucemia aguda indiferenciada (Tabla 7).

Además de estos procesos hematológicos, algunos pacientes neutropénicos padecían otras enfermedades de base como diabetes mellitus en 1 caso (0.8%) y cardiopatía en 1 caso (0.8%). Los pacientes no neutropénicos padecían diabetes mellitus en 7 casos (6.8%), cardiopatías en 4 casos (3.9%), síndrome de inmunodeficiencia adquirida en 3 casos (2.9%) y hepatopatía en 1 caso (1%).

### **1.2.2.-Factores predisponentes.**

En los pacientes neutropénicos, la presencia de vías periféricas o vías centrales (88.9%) fue significativamente superior ( $p = 0.001$ ) que en los pacientes

no neutropénicos (72.8%). El 37.9% de los pacientes no neutropénicos y el 37.3% de los neutropénicos recibieron trasfusiones de hemoderivados. Cuatro pacientes neutropénicos (3.2%) y 7 no neutropénicos (6.8%) eran portadores de sonda vesical (Tabla 12).

El tratamiento corticosteroideo fue significativamente más frecuente ( $p=0.018$ ) en los pacientes no neutropénicos (19.4%) que en los neutropénicos (8.7%), mientras que el tratamiento inmunosupresor o quimioterápico fue significativamente más frecuente ( $p<0.001$ ) en los pacientes neutropénicos (77.8%) que en los no neutropénicos (51.5%). En 8 (7.8%) pacientes no neutropénicos se había realizado alguna maniobra quirúrgica previa o biopsia frente a 3 (2.4%) pacientes neutropénicos ( $p=0.056$ )

Los siguientes factores predisponentes sólo estaban presentes en los pacientes no neutropénicos: 1 (1%) había sufrido alguna maniobra invasiva o endoscópica, 2 (1.9%) habían estado previamente en unidades de cuidados intensivos, 2 (1.9%) eran adictos a drogas por vía parenteral y 3 (2.9%) tenían sonda nasogástrica. Sólo un paciente neutropénico (0.8%) tenía alguna escara como factor predisponente.

### **1.2.3.-Tipo de microorganismos.**

En los pacientes neutropénicos las bacterias aerobias Gram positivas (62.7%) siguen siendo los agentes etiológicos más frecuentes responsables de bacteriemia (79 de 126). En frecuencia le siguen las bacteriemias polimicrobianas con 20 episodios (15.9%), los microorganismos Gram negativos fueron responsables de 12 episodios (9.5%), los anaerobios ocasionaron 8 episodios de

bacteriemia (6.3%) y los hongos filamentosos y levaduras causaron 8 episodios (6.3%) (Figura 5 y Tabla 13).

En los pacientes no neutropénicos estos porcentajes cambian ligeramente y los agentes etiológicos responsables del episodio de bacteriemia por orden de frecuencia fueron: microorganismos Gram positivos 63 (61.2%), microorganismos Gram negativos 24 (23.3%), bacteriemias polimicrobianas 7 (6.8%), hongos filamentosos y levaduras 7 (6.8%) y anaerobios 2 (1.9%) (Figura 5 y Tabla 13).

Las principales diferencias que existen en el agente etiológico de la bacteriemia en ambos grupos radican en un mayor número de microorganismos Gram negativos en los pacientes no neutropénicos ( $p=0.004$ ) y en un mayor número de bacteriemias polimicrobianas en los pacientes neutropénicos ( $p=0.034$ ) (Tabla 13).

Las bacterias aerobias Gram positivas aisladas de los 79 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos fueron, por orden de frecuencia: *Staphylococcus coagulasa negativa* 54 (68.4%), *Streptococcus* grupo *viridans* 12 (15.2%), *Staphylococcus aureus* 4 (5.1%), *Streptococcus pneumoniae* 2 (2.5%), *Enterococcus* 2 (2.5%), *Corynebacterium* spp. 2 (2.5%), *Stomatococcus mucilaginosus* 2 (2.5%) y *Micrococcus* spp. 1 (1.3%) (Figura 6 y Tabla 14).

De los 12 microorganismos Gram negativos aislados en los pacientes neutropénicos, 5 (41.7%) eran *Escherichia coli*, 3 (25%) *Pseudomonas aeruginosa*, 2 (16.7%) bacilos Gram negativos no fermentadores, 1 (8.3%) *Klebsiella pneumoniae* y 1 (8.3%) *Acinetobacter calcoaceticus* (Figura 7).

En los pacientes neutropénicos se aislaron un total de 8 microorganismos anaerobios que fueron: 5 (62.5%) *Fusobacterium* spp., 2 (25%) *Bacteroides fragilis* y 1 (12.5%) *Capnocytophaga* spp. (Figura 8).

Por último, en los pacientes neutropénicos se aislaron un total de 7 levaduras y hongos filamentosos que fueron: 2 (28.6%) *Candida albicans*, 1 (14.3%) *Candida glabrata*, 1 (14.3%) *Candida krusei*, 1 (14.3%) *Candida parapsilosis*, 1 (14.3%) *Candida* spp. y 1 (14.3%) hongo filamentoso (Figura 9).

#### 1.2.4.-Focalidad infecciosa.

Se pudo determinar la presencia de focalidad infecciosa en 52 (41.3%) de los 126 episodios de bacteriemia en pacientes neutropenicos frente a los 42 (40.8%) de los 103 episodios de bacteriemia en pacientes no neutropénicos (Tabla 12).

En los pacientes neutropénicos, la focalidad infecciosa se distribuyó de la siguiente forma: en 19 (15.1%) episodios la focalidad fue cutáneomucosa, 17 (13.5%) en tracto respiratorio inferior, 10 (7.9%) localizada en el catéter, 4 (3.2%) en tracto urinario y 2 (1.6%) abdominal. En los pacientes no neutropénicos la distribución fue similar y no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos: 17 (16.5%) en tracto respiratorio inferior, 9 (8.7%) en el catéter, 9 (8.7%) cutáneomucosa, 8 (7.8%) en tracto urinario y 4 (3.9%) abdominal (Figura 10 y Tabla 12).

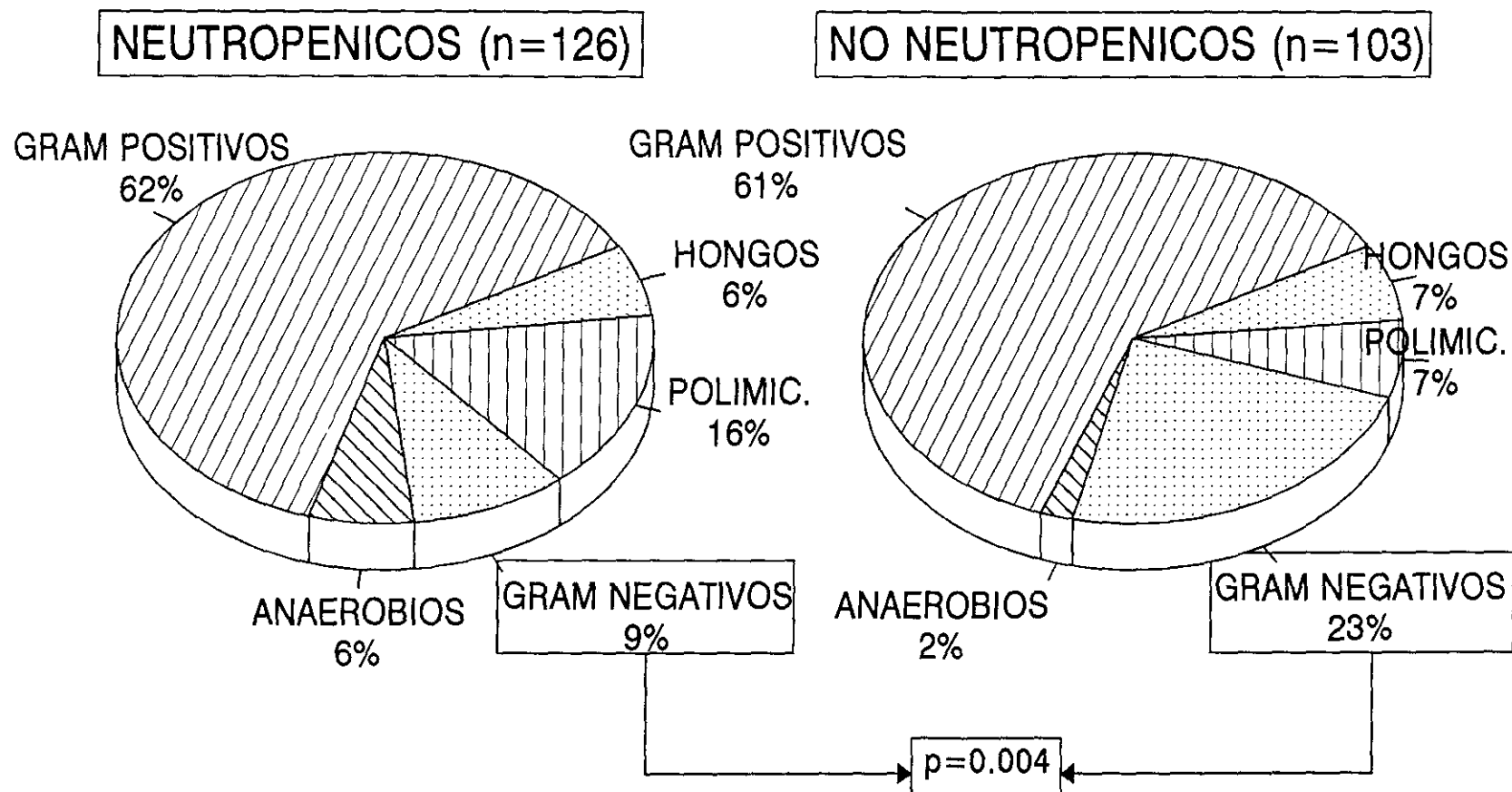


Figura 5. Microorganismos en pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos.

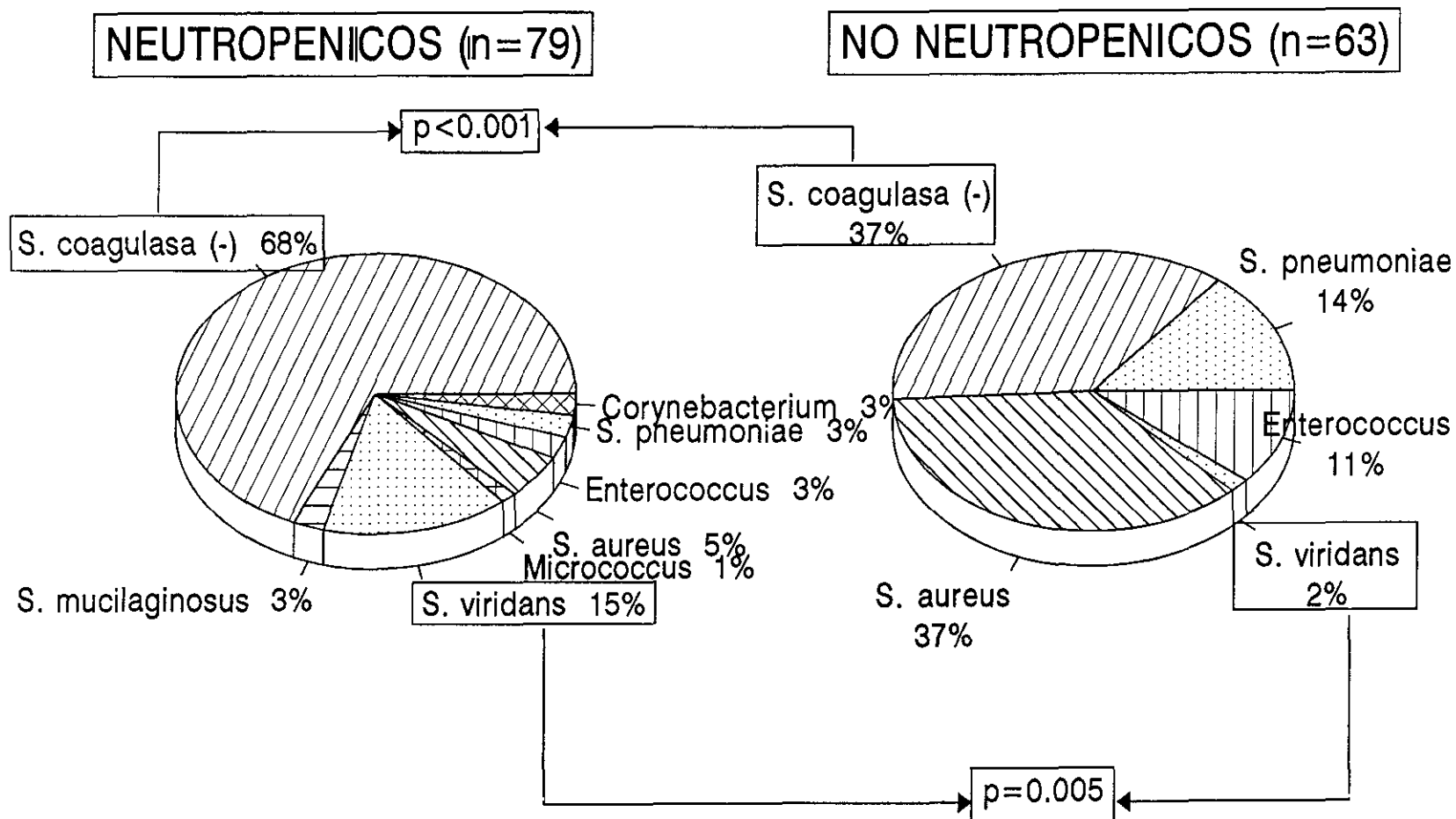


Figura 6. Microorganismos Gram positivos en pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos



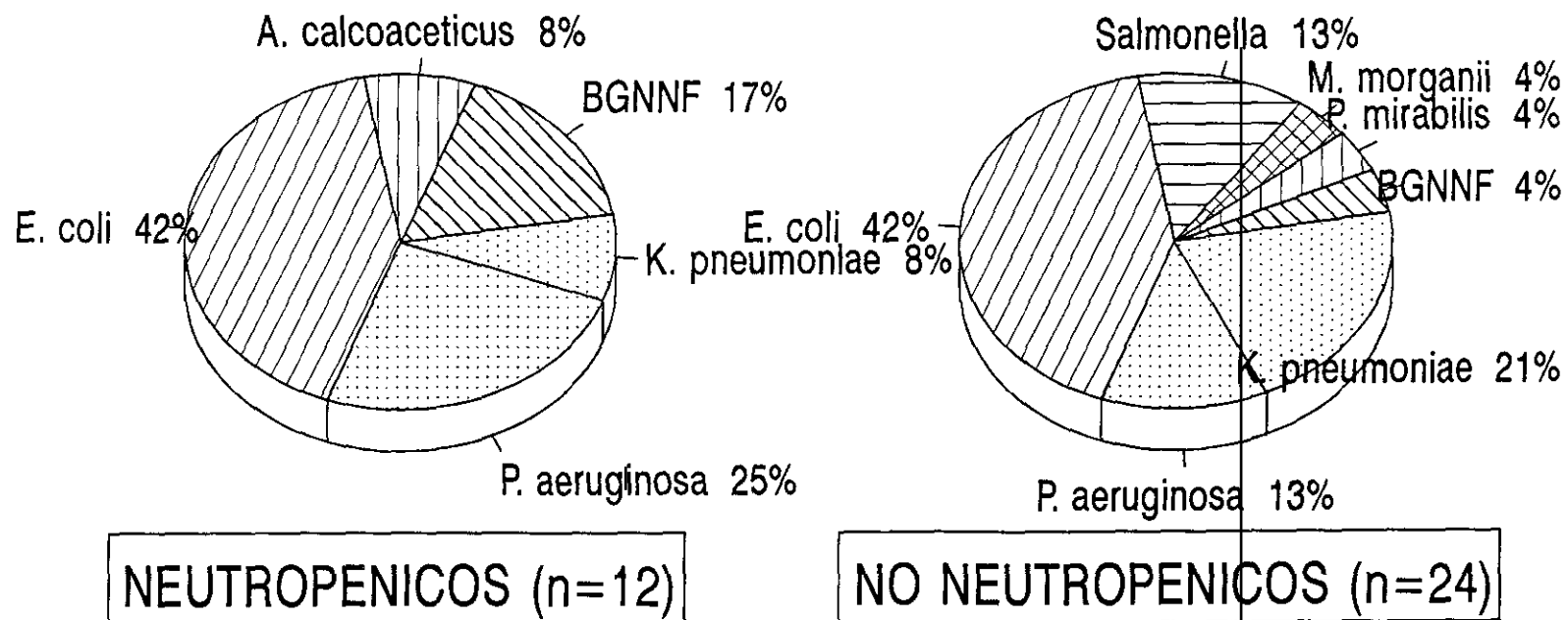


Figura 7. Microorganismos Gram negativos en pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos

66

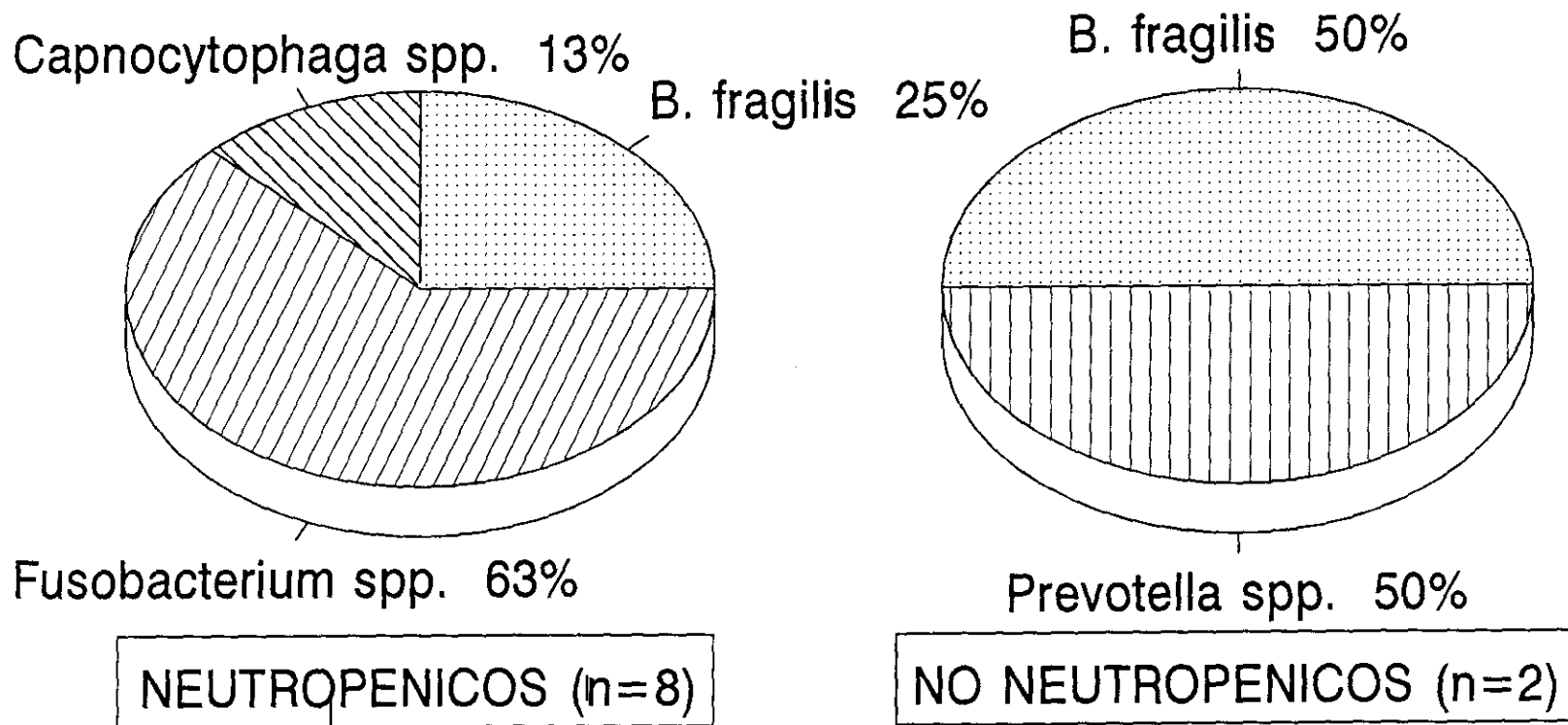


Figura 8. Microorganismos anaerobios en pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos.

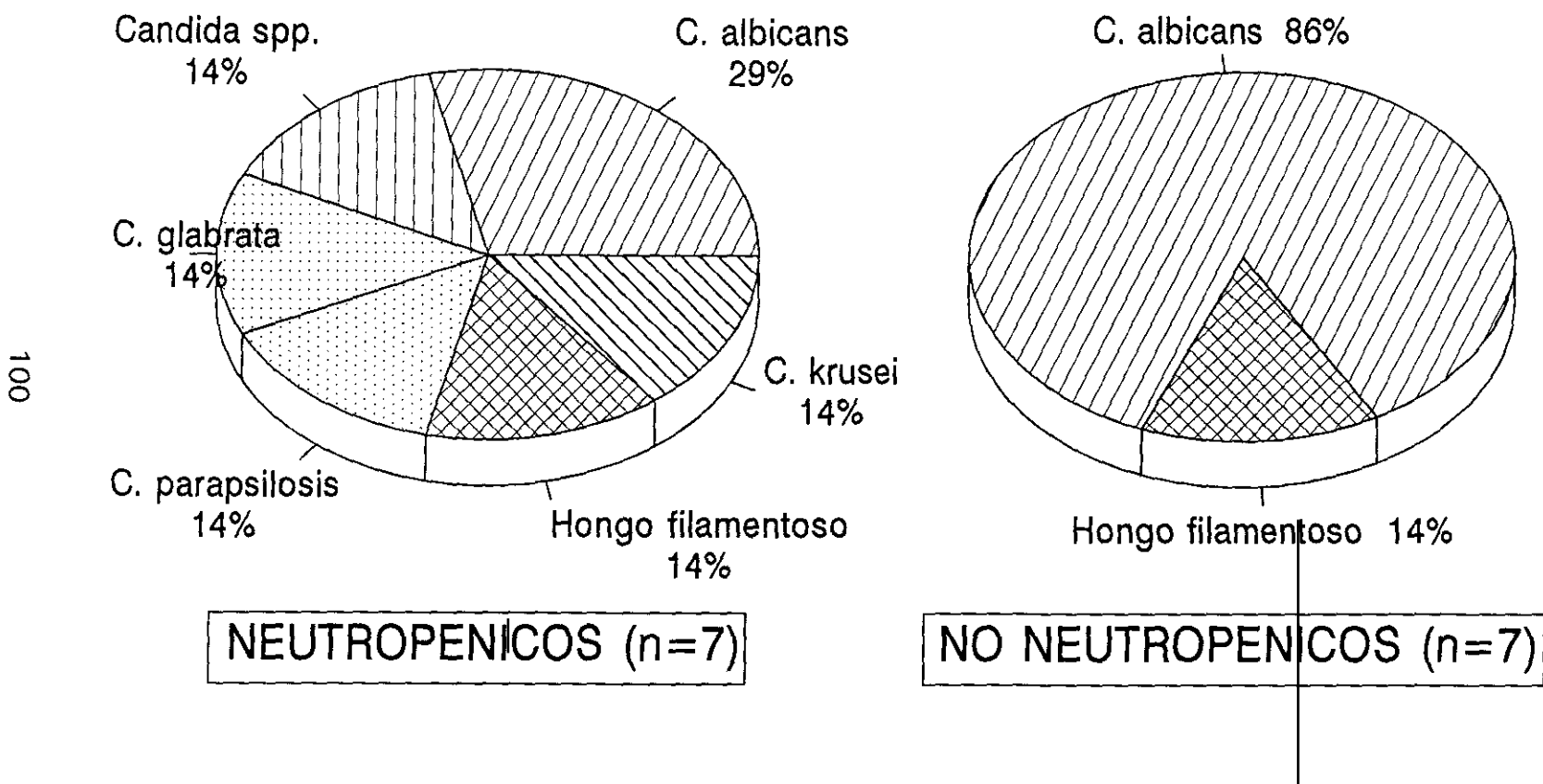


Figura 9. Tipo de hongos en pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos.

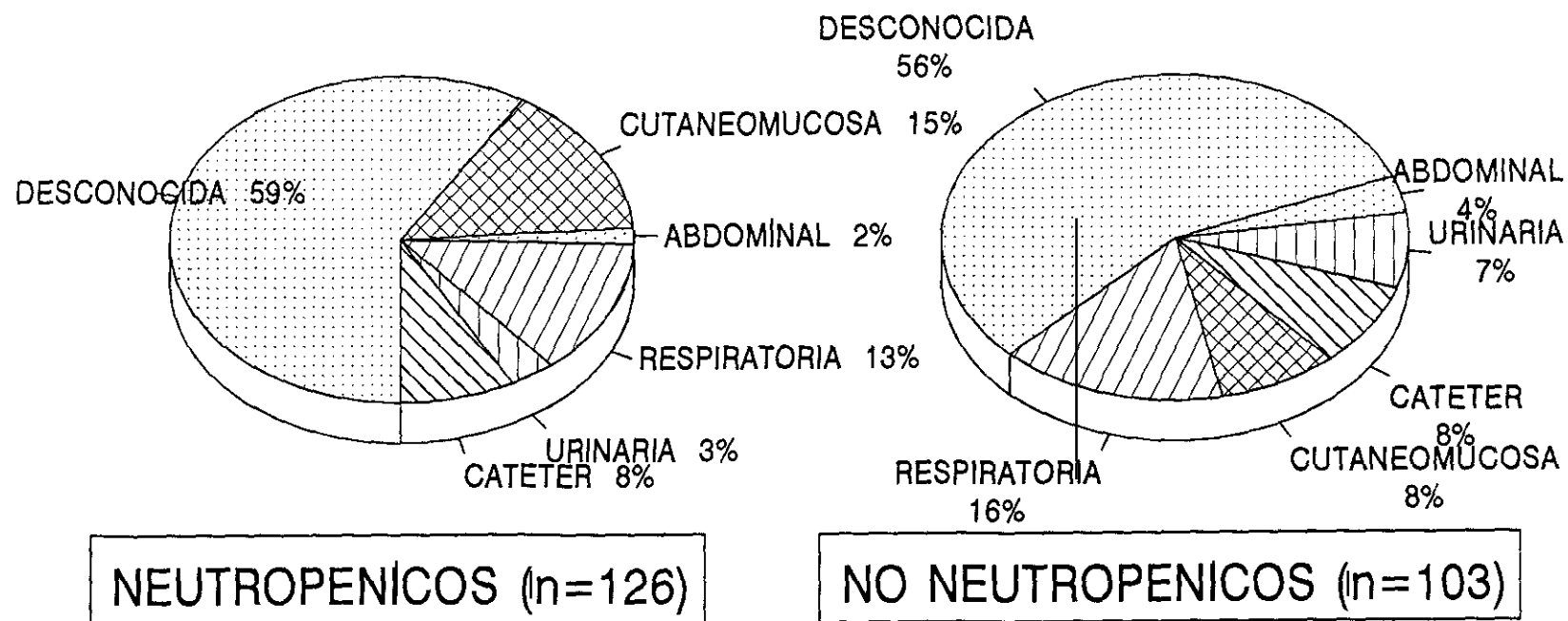


Figura 10. Focalidad infecciosa en pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos.

### 1.2.5.-Antibioterapia.

Los pacientes neutropénicos recibieron glicopéptidos en 110 ocasiones (87.3%), betalactámicos en 81 ocasiones (64.3%), aminoglucósidos en 74 ocasiones (58.7%), quinolonas en 37 veces (29.4%), anaerobicidas en 7 ocasiones (5.6%), imipenem en 6 veces (4.8%), macrólidos en 1 ocasión (0.8%) y anfotericina B en 22 ocasiones (17.5%) (Tabla 12).

Las pautas antibióticas más frecuentemente prescritas a los pacientes hematológicos neutropénicos fueron combinaciones de betalactámicos con aminoglucósidos y glicopéptidos en 51 ocasiones (40.5%), combinaciones de quinolonas con glicopéptidos en 20 ocasiones (15.9%) y combinaciones de betalactámicos con aminoglucósidos, glicopéptidos y anfotericina B en 12 ocasiones (9.5%) (Tabla 9).

Los pacientes no neutropénicos recibieron betalactámicos en 58 episodios (56.3%), aminoglucósidos en 14 episodios (13.6%), quinolonas en 33 episodios (32%), glicopéptidos en 58 episodios (56.3%), macrólidos en 4 episodios (3.9%), imipenem en 7 episodios (6.8%), anaerobicidas en 6 episodios (5.8%) y anfotericina B en 10 episodios (9.7%) (Tabla 12).

Las pautas antibióticas más frecuentemente prescritas a los pacientes hematológicos no neutropénicos fueron betalactámicos en monoterapia en 17 episodios (16.5%), combinaciones de betalactámicos con glicopéptidos en 14 ocasiones (13.6%) y combinaciones de quinolonas con glicopéptidos en 12 ocasiones (11.6%) (Tabla 9).

Las principales diferencias que existen en el tratamiento antibiótico que reciben ambos grupos están en un mayor uso de glicopéptidos ( $p < 0.001$ ) y de aminoglucósidos ( $p < 0.001$ ) en los pacientes neutropénicos. Sin embargo, la administración de tratamiento antibiótico adecuado fue del 86.4% para los pacientes no neutropénicos y del 91.3% para los neutropénicos y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0.241$ ) (Tabla 12).

#### 1.2.6.-Evolución.

De los 126 episodios de bacteriemia producidos en pacientes neutropénicos, en 10 (7.9%) ocasiones los pacientes se encontraban en una situación clínica crítica, 17 (13.5%) en una situación clínica mala, 97 (77%) en una situación clínica regular y 2 (1.6%) en una situación estable. De los 103 episodios de bacteriemia producidos en pacientes no neutropénicos, en 9 (8.7%) ocasiones los pacientes se encontraban en una situación clínica crítica, 30 (29.1%) en una situación clínica mala, 63 (61.2%) en una situación clínica regular y 1 (1%) en una situación estable (Tabla 12).

A lo largo del estudio, 21 pacientes neutropénicos (16.7%) y 28 no neutropénicos (27.2%) murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia ( $p = 0.053$ ). En 12 de los 21 pacientes neutropénicos que murieron la infección fue la causa más probable de la muerte (9.5% del total de pacientes neutropénicos y 57.1% del total de exitus en pacientes neutropénicos), frente a 11 de los 28 pacientes no neutropénicos (10.7% del total de pacientes no neutropénicos y 38.2% del total de exitus en pacientes no neutropénicos) (Figura N-11).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la etiología de las bacteriemias relacionadas con el exitus en pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos (Tabla 15).

Del total de los 12 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos en que se produjo la muerte debida a la infección, el 33.3% de los episodios (4 de 12) fueron debidos a microorganismos Gram negativos, el 25% (3 de 12) a levaduras y hongos filamentosos, el 16.7% (2 de 12) a microorganismos Gram positivos, el 16.7% (2 de 12) a bacteriemias polimicrobianas y el 8.3% (1 de 12) a anaerobios (Figura 11 y Tabla 15).

Del total de los 11 episodios de bacteriemia en pacientes no neutropénicos en que se produjo la muerte debida a la infección, el 45.5% de los episodios (5 de 11) fueron causados por bacterias Gram negativas, el 36.4% (4 de 11) por bacterias Gram positivas y el 18.2% (2 de 11) por levaduras y hongos filamentosos (Figura 11 y Tabla 15).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de exitus debidos a la bacteriemia según los diferentes microorganismos en los pacientes hematológicos neutropénicos y no neutropénicos (Tabla 16). En los pacientes neutropénicos se produjo el exitus durante el 2.5% (2 de 79) de los episodios de bacteriemia producidos por microorganismos Gram positivos, en el 33.3% (4 de 12) de los producidos por microorganismos Gram negativos, en el 12.5% (1 de 8) de los producidos por bacterias anaerobias en el 10% (2 de 20) de los producidos por bacteriemias polimicrobianas y en el 42.9% (3 de 7) de los producidos por levaduras y hongos filamentosos (Figura 12 y Tabla 16).

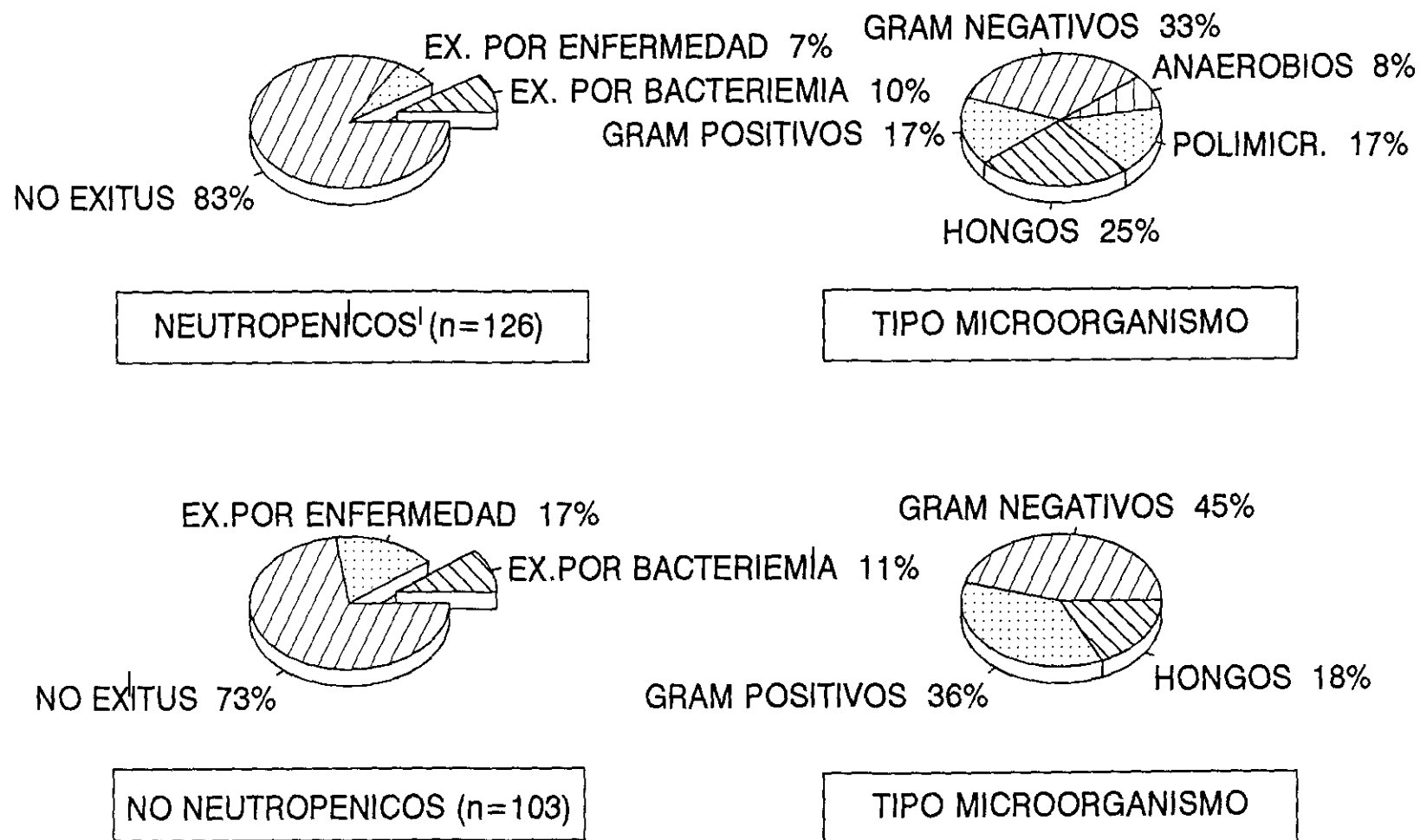


Figura 11. Exitus debido a bacteriemia y tipo de microorganismo en pacientes hematológicos.



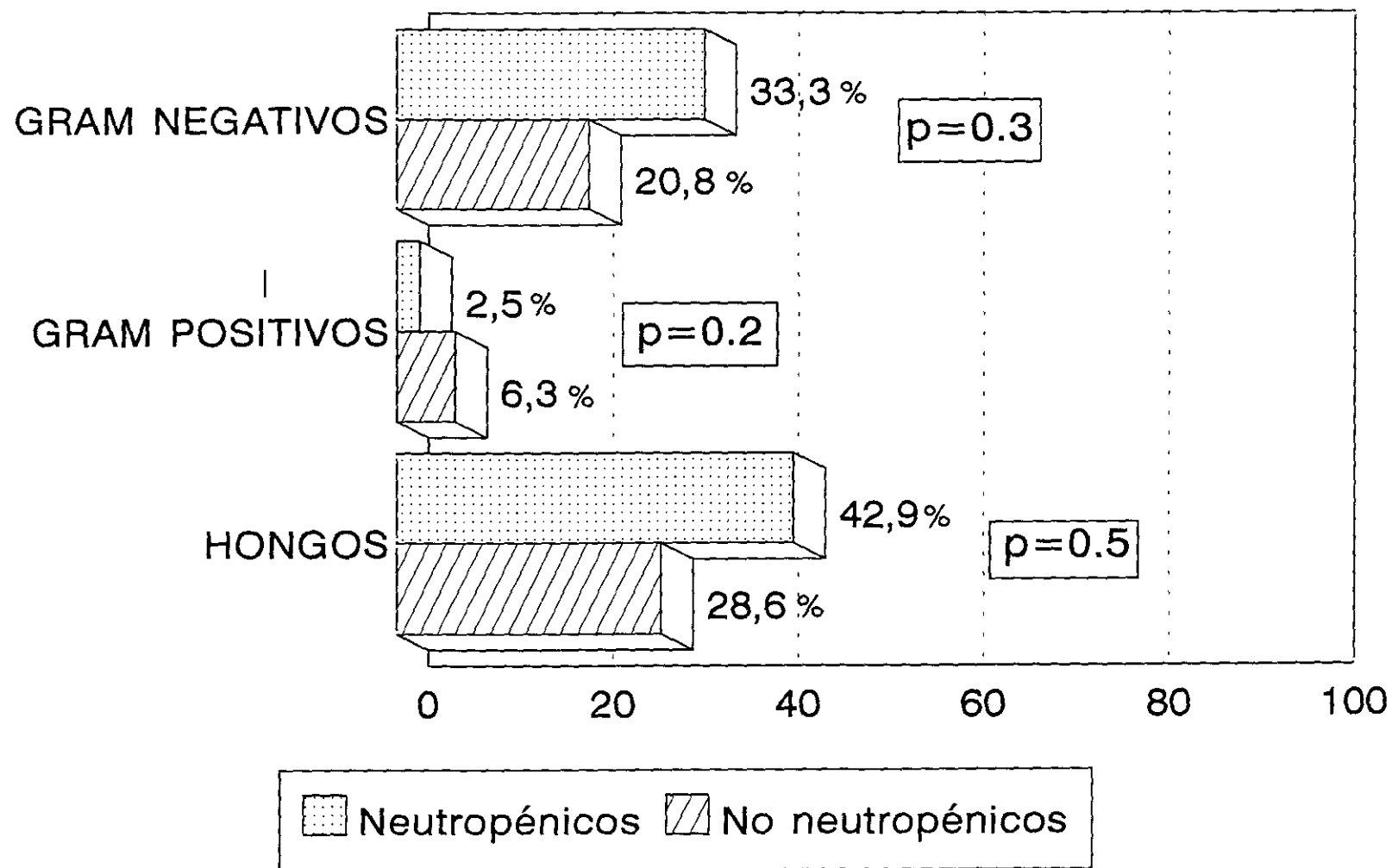


Figura 12. Exitus según tipo de microorganismo en pacientes hematológicos.

En los pacientes no neutropénicos se produjo el exitus durante el 6.3% (4 de 63) de los episodios de bacteriemia producidos por bacterias Gram positivas, en el 20.8% (5 de 24) de los producidos por microorganismos Gram negativos y en el 28.6% (2 de 7) de los producidos por levaduras y hongos filamentosos. Ningún paciente murió durante un episodio de bacteriemia por anaerobios ni durante un episodio de bacteriemia polimicrobiana (Figura 12 y Tabla 16).

**TABLA 12. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS.**

	<b>NEUTROPENICO S (n = 126)</b>	<b>NO NEUTROPENICO S (n = 103)</b>	<b>p</b>
<b>SEXO: Varon</b>	58 (46%)	62 (60.2%)	<b>0.032</b>
<b>Mujer</b>	68 (54%)	41 (39.8%)	
<b>EDAD: Media</b>	47.89 ± 17.01	52.43 ± 19.40	<b>0.061</b>
<b>Rango</b>	(17-93)	(14-90)	
<b>INFECCIONES PREVIAS</b>	22 (17.5%)	21 (20.4%)	<b>0.572</b>
<b>Nº INFECCIONES PREVIAS</b>	0.22	0.30	<b>0.355</b>
<b>ANTIBIOTICOS PREVIOS</b>	22 (17.5%)	20 (19.4%)	<b>0.703</b>
<b>FACTORES PREDISPONENTES</b>			
Vías	112 (88.9%)	75 (72.8%)	<b>0.001</b>
Sonda vesical	4 (3.2%)	7 (6.8%)	<b>0.167</b>
Sonda nasogástrica	-	3 (2.9%)	<b>0.089</b>
Corticoides	11 (8.7%)	20 (19.4%)	<b>0.018</b>
Tto.inmunosupresor	98 (77.8%)	53 (51.5%)	<b>&lt;0.001</b>
Trasfusiones	47 (37.3%)	39 (37.9%)	<b>0.930</b>
Escaras	1 (0.8%)	-	<b>0.550</b>
Endoscopia	-	1 (1%)	<b>0.449</b>
Cirugía	3 (2.4%)	8 (7.8%)	<b>0.056</b>
UCI	-	2 (1.9%)	<b>0.201</b>
ADVP	-	2 (1.9%)	<b>0.201</b>
<b>WINSTON</b>			
Crítica	10 (7.9%)	9 (8.7%)	<b>0.827</b>
Mala	17 (13.5%)	30 (29.1%)	<b>0.003</b>
Regular	97 (77%)	63 (61.2%)	<b>0.009</b>
Estable	2 (1.6%)	1 (1%)	<b>0.575</b>
<b>EXITUS</b>	21 (16.7%)	28 (27.2%)	<b>0.053</b>
Por bacteriemia	12 (9.5%)	11 (10.7%)	<b>0.772</b>
Por enfermedad	9 (7.1%)	17 (16.5%)	<b>0.026</b>
<b>ESTANCIA TOTAL</b>	42.20 ± 33.70 (2-170)	35.18 ± 38.77 (1-203)	<b>0.144</b>

<b>ESTANCIA PREVIA</b>	<b>17.61 ± 14.78 (1-90)</b>	<b>15.30 ± 29.65 (1-157)</b>	<b>0.471</b>
<b>ENFERMEDADES DE BASE</b>	<b>1 (0.8%)</b>	<b>7 (6.8%)</b>	<b>0.016</b>
Diabetes	1 (0.8%)	4 (3.9%)	0.128
Cardiopatía	-	1 (1%)	0.449
Hepatopatía	-	3 (2.9%)	0.089
SIDA			
<b>NUMERO ENFERMEDADES</b>	<b>1.04 ± 0.23</b>	<b>1.20 ± 0.57</b>	<b>0.007</b>
<b>FOCALIDAD</b>	<b>52 (41.3%)</b>	<b>42 (40.8%)</b>	<b>0.939</b>
Respiratoria	17 (13.5%)	17 (16.5%)	0.524
Catéter	10 (7.9%)	9 (8.7%)	0.827
Cutáneomucosa	19 (15.1%)	9 (8.7%)	0.139
Urinaria	4 (3.2%)	8 (7.8%)	0.120
Abdominal	2 (1.6%)	4 (3.9%)	0.252
Desconocida	74 (58.7%)	61 (59.2%)	0.939
<b>ANTIBIOTICOS</b>			
Betalactámicos	81 (64.3%)	58 (56.3%)	0.219
Aminoglucósidos	74 (58.7%)	14 (13.6%)	<0.001
Quinolonas	37 (29.4%)	33 (32%)	0.662
Glicopéptidos	110 (87.3%)	58 (56.3%)	<0.001
Macrólidos	1 (0.8%)	4 (3.9%)	0.128
Imipenem	6 (4.8%)	7 (6.8%)	0.509
Anaerobicidas	7 (5.6%)	6 (5.8%)	0.930
Anfotericina B	22 (17.5%)	10 (9.7%)	0.087
<b>TRATAMIENTO ADECUADO</b>	<b>115 (91.3%)</b>	<b>89 (86.4%)</b>	<b>0.241</b>

**TABLA 13. TIPO DE MICROORGANISMOS EN PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS**

	NEUTROPENICOS (n = 126)	NO NEUTROPENICOS (n = 103)	p
<b>GRAM POSITIVOS</b>	79 (62.7%)	63 (61.2%)	0.812
- <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa.	54 (42.8%)	23 (22.3%)	0.001
- <i>Staphylococcus aureus</i>	4 (3.1%)	23 (22.3%)	<0.001
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	12 (9.5%)	1 (0.9%)	0.005
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.5%)	9 (8.7%)	0.013
- <i>Enterococcus</i> spp.	2 (1.5%)	7 (6.8%)	0.046
- <i>Corynebacterium</i> spp.	2 (1.5%)	-	0.301
- <i>Stomatococcus</i> <i>mucilaginosus</i>	2 (1.5%)	-	0.301
- <i>Micrococcus</i> spp.	1 (0.8%)	-	0.550
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	12 (9.5%)	24 (23.3%)	0.004
- <i>Escherichia coli</i>	5 (3.9%)	10 (9.7%)	0.080
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2.3%)	3 (2.9%)	0.559
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0.8%)	5 (4.8%)	0.066
-BGNNF*	2 (1.6%)	1 (0.9%)	0.575
- <i>Salmonella</i>	-	3 (2.9%)	0.089
- <i>Acinetobacter</i> <i>calcoaceticus</i>	1 (0.8%)	-	0.550
- <i>Proteus mirabilis</i>	-	1 (0.9%)	0.449
- <i>Morganella morganii</i>	-	1 (0.9%)	0.449
<b>ANAEROBIOS</b>	8 (6.3%)	2 (1.9%)	0.095
- <i>Fusobacterium</i> spp.	5 (3.9%)	-	0.049
- <i>Bacteroides fragilis</i>	2 (1.5%)	1 (0.9%)	0.575
- <i>Capnocytophaga</i> spp.	1 (0.8%)	-	0.550
- <i>Prevotella</i> spp.	-	1 (0.9%)	0.449
<b>HONGOS</b>	7 (5.5%)	7 (6.7%)	0.696
- <i>Candida albicans</i>	2 (1.5%)	6 (5.8%)	0.084
- <i>Candida glabrata</i>	1 (0.8%)	-	0.550
- <i>Candida krusei</i>	1 (0.8%)	-	0.550
- <i>Candida parapsilosis</i>	1 (0.8%)	-	0.550
- <i>Candida</i> spp.	1 (0.8%)	-	0.550
-Hongo filamentoso	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0.698
<b>POLIMICROBIANAS</b>	20 (15.8%)	7 (6.7%)	0.034

\* Bacilo Gram negativo no fermentador.

**TABLA 14. TIPO DE MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS EN PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS**

	NEUTROPENICO S (n = 79)	NO NEUTROPENICO S (n = 63)	p
- <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa.	54 (68.4%)	23 (36.5%)	<0.001
- <i>Staphylococcus aureus</i>	4 (5.1%)	23 (36.5%)	<0.001
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	12 (15.2%)	1 (1.6%)	0.005
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (2.5%)	9 (14.3%)	0.010
- <i>Enterococcus</i> spp.	2 (2.5%)	7 (11.1%)	0.040
- <i>Corynebacterium</i> spp.	2 (2.5%)	-	0.307
- <i>Stomatococcus</i> <i>mucilaginosus</i>	2 (2.5%)	-	0.307
- <i>Micrococcus</i> spp.	1 (1.3%)	-	0.556

**TABLA 15. ETIOLOGIA DE LAS BACTERIEMIAS RELACIONADAS CON EL EXITUS EN PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS.**

	NEUTROPENICO S	NO NEUTROPENICO S	<i>p</i>
<b>EXITUS*</b>	<b>12 (9.5%)</b>	<b>11 (10.7%)</b>	<b>0.772</b>
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	<b>4 (33.3%)</b>	<b>5 (45.5%)</b>	<b>0.433</b>
- <i>E. coli</i>	2	4	
- <i>K. pneumoniae</i>	1	-	
- <i>P. aeruginosa</i>	1	-	
-BGNNF**	-	1	
<b>GRAM POSITIVOS</b>	<b>2 (16.7%)</b>	<b>4 (36.4%)</b>	<b>0.275</b>
- <i>S. coagulasa neg.</i>	1	1	
- <i>Enterococcus spp.</i>	1	1	
- <i>S. aureus</i>	-	1	
- <i>S. pneumoniae</i>	-	1	
<b>ANAEROBIOS</b>	<b>1 (8.3%)</b>	<b>-</b>	<b>0.521</b>
- <i>Fusobacterium spp.</i>	1	-	
<b>HONGOS</b>	<b>3 (25%)</b>	<b>2 (18.2%)</b>	<b>0.544</b>
- <i>C. albicans</i>	1	2	
- <i>C. krusei</i>	1	-	
-Hongo filamentoso	1	-	
<b>POLIMICROBIANAS</b>	<b>2 (16.7%)</b>	<b>-</b>	<b>0.260</b>

\* Exitus relacionado con la infección.

\*\* Bacilo Gram negativo no fermentador.

**TABLA 16. NUMERO DE EXITUS RELACIONADOS CON LA BACTERIEMIA SEGUN MICROORGANISMO EN PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS**

	NEUTROPENICO S	NO NEUTROPENICO S	<i>p</i>
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	4/12 (33.3%)	5/24 (20.8%)	0.335
- <i>E. coli</i>	2/5 (40%)	4/10 (40%)	0.713
- <i>K. pneumoniae</i>	1/1 (100%)	-	0.166
- <i>P. aeruginosa</i>	1/3 (33.3%)	-	0.500
-BGNNF*	-	1/1 (100%)	0.333
<b>GRAM POSITIVOS</b>	2/79 (2.5%)	4/63 (6.3%)	0.240
- <i>S. coagulasa neg.</i>	1/54 (1.9%)	1/23 (4.3%)	0.510
- <i>Enterococcus spp.</i>	1/2 (50%)	1/7 (14.3%)	0.416
- <i>S. aureus</i>	-	1/23 (4.3%)	0.851
- <i>S. pneumoniae</i>	-	1/9 (11.1%)	0.818
<b>ANAEROBIOS</b>	1/8 (12.5%)	-	0.800
- <i>Fusobacterium spp.</i>	1/5 (20%)	-	-
<b>HONGOS</b>	3/7 (42.9%)	2/7 (28.6%)	0.500
- <i>C. albicans</i>	1/2 (50%)	2/6 (33.3%)	0.642
- <i>C. krusei</i>	1/1 (100%)	-	-
-Hongo filamentoso	1/1 (100%)	-	0.500
<b>POLIMICROBIANAS</b>	2/20 (10%)	-	0.541

\* Bacilo Gram negativo no fermentador.



### **1.3.-Análisis univariante y multivariante de la mortalidad en los pacientes hematológicos.**

#### **1.3.1.-Análisis univariante.**

A lo largo del estudio un total de 49 pacientes (21.4%) murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia y en 23 de ellos (46.9% del total de exitus y 10% del total de pacientes) la infección fue la causa más probable de la muerte (Tabla 17).

La edad media de los pacientes hematológicos que murieron a causa de la infección fue de  $61.35 \pm 16.89$  años con un rango que oscilaba entre 28 y 93 años, mientras que los que no murieron a causa de la infección eran significativamente más jóvenes con una edad media de  $48.66 \pm 17.96$  años con un rango de 14 a 90 años ( $p=0.001$ ). Del total de los 23 exitus debidos a la infección, 10 (43.5%) se produjeron en varones y 13 (56.5%) en mujeres, mientras que de los 206 episodios de bacteriemia que no murieron a causa de la infección 110 (53.4%) eran varones y 96 (46.6%) eran mujeres y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En 5 (21.7%) ocasiones los pacientes que murieron a causa de la bacteriemia habían sufrido alguna infección en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia y también en 5 (21.7%) ocasiones habían recibido antibióticos en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia. No hubo diferencias significativas con el grupo de pacientes que no murieron a causa de la bacteriemia.

Los pacientes que murieron a causa de la infección tenían una estancia

hospitalaria previa al desarrollo de la bacteriemia de  $27.78 \pm 33.37$  días de media con un rango que oscilaba entre 1 y 140 días. No hubo diferencias significativas con la estancia previa de los pacientes que no murieron a causa de la infección y fue de  $15.32 \pm 20.91$  días con un rango entre 1 y 157 días.

#### **1.3.1.1.-Enfermedades de base.**

Todos los pacientes en los que se produjo el exitus relacionado con la infección padecían procesos hematológicos malignos, entre los cuales los más frecuentes eran las leucemias agudas (34.7%). En 5 (21.7%) episodios los pacientes sufrían una leucemia aguda mieloblástica (LAM), en 4 (17.4%) un mieloma múltiple (MM), en 3 (13%) una leucemia linfocítica crónica (LLC), en 3 (13%) un linfoma no Hodgkin (LNH), en 2 (8.7%) una leucemia aguda linfoblástica (LAL), en 2 (8.7%) una leucemia mielocítica crónica (LMC), en 1 (4.3%) una enfermedad de Hodgkin (EH), en 1 (4.3%) una leucemia aguda indiferenciada, en 1 (4.3%) una aplasia medular y en 1 (4.3%) un síndrome mieloproliferativo (Tabla 18).

En los pacientes en los que no se produjo el exitus debido a la infección, la leucemia aguda también fue el proceso hematológico maligno más frecuente (52.9%). En 71 (34.5%) episodios los pacientes sufrían una leucemia aguda mieloblástica (LAM), en 38 (18.4%) una leucemia aguda linfoblástica (LAL), en 33 (16%) un linfoma no Hodgkin (LNH), en 17 (8.3%) una leucemia linfocítica crónica (LLC), en 15 (7.3%) un mieloma múltiple (MM), en 14 (6.8%) una leucemia mielocítica crónica (LMC), en 9 (4.4%) una enfermedad de Hodgkin (EH), en 3 (1.5%) una hemoglobinuria paroxística nocturna, en 1 (0.5%) una aplasia medular, en 1 (0.5%) un síndrome linfoproliferativo, en 1 (0.5%) una anemia sideroblástica,

en 1 (0.5%) una anemia aplásica, en 1 (0.5%) una púrpura trombótica trombocitopénica y en 1 (0.5%) una policitemia vera.

Además de estos procesos, algunos pacientes también sufrían otras enfermedades de base. Dos pacientes (8.7%) que murieron por la bacteriemia sufrían Diabetes mellitus y uno (4.3%) una cardiopatía. De los pacientes que no murieron por la bacteriemia 6 (2.9%) sufrían Diabetes mellitus, 4 (1.9%) una cardiopatía, 3 (1.5%) un síndrome de inmunodeficiencia adquirida y 1 (0.5%) una hepatopatía.

La neutropenia no se asoció con una mayor mortalidad debida a la infección. De los 23 pacientes que murieron por la bacteriemia, 12 (52.2%) estaban neutropénicos en el momento del exitus, mientras que de los 206 episodios de bacteriemia que no murieron a causa de la infección, 114 (55.3%) estaban neutropénicos en el momento de desarrollar el episodio de bacteriemia ( $p=0.772$ ).

#### **1.3.1.2.-Tipo de microorganismos.**

Del total de los 23 episodios de bacteriemia en que se produjo la muerte debida a la infección, el 39.2% (9 de 23) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram negativos, el 26.1% (6 de 23) fueron debidos a microorganismos Gram positivos, el 21.7% (5 de 23) a levaduras y hongos filamentosos, el 8.7% (2 de 23) a bacteriemias polimicrobianas y el 4.3% (1 de 23) a microorganismos anaerobios (Tabla 17).

Del total de los 206 episodios de bacteriemia en que no se produjo la muerte debida a la infección, el 66% (136 de 206) de los episodios fueron debidos a

microorganismos Gram positivos, el 13.1% (27 de 206) fueron debidos a microorganismos Gram negativos, el 12% (25 de 206) a bacteriemias polimicrobianas, el 4.4% (9 de 206) a levaduras y hongos filamentosos y el 4.4% (9 de 206) a microorganismos anaerobios.

En los pacientes hematológicos, el exitus debido a la infección se asoció a la bacteriemia por microorganismos Gram negativos ( $p=0.003$ ) y a la fungemia ( $p=0.004$ ), mientras que la bacteriemia por microorganismos Gram positivos se asoció con una menor mortalidad ( $p<0.001$ ). Las bacteriemias por anaerobios y las polimicrobianas no se asociaron con una mayor mortalidad.

#### **1.3.1.3.-Focalidad infecciosa.**

Se determinó la focalidad infecciosa en 15 (65.2%) de los 23 pacientes que murieron a causa de la bacteriemia y en 79 (38.3%) de los 206 episodios de bacteriemia en que no se produjo el exitus ( $p=0.014$ ) (Tabla 17).

De los 15 episodios de bacteriemia en que se produjo el exitus debido a la infección y en los que se determinó la focalidad infecciosa, en 7 ocasiones (46.7%) la focalidad fue respiratoria, en 5 (33.3%) fue urinaria, en 3 (20%) cutáneomucosa, en 2 (13.3%) asociada a catéter y en 2 (13.3%) abdominal.

De los 79 episodios de bacteriemia en que no se produjo el exitus a causa de la infección y en los que se pudo determinar la focalidad infecciosa, en 27 (34.2%) ocasiones la focalidad fue respiratoria, en 25 (31.6%) fue cutáneomucosa, en 17 (21.5%) asociada a catéter, en 7 (8.9%) urinaria y en 4 (5.1%) abdominal.

El exitus relacionado con la bacteriemia se asoció con la presencia de focalidad sin especificar el foco infeccioso ( $p=0.014$ ) y también se asoció con la presencia de focalidad urinaria ( $p=0.021$ ). El resto de focalidades infecciosas no se asociaron con una mayor mortalidad.

De los 23 episodios en que se produjo el exitus relacionado con la infección, en 18 (78.3%) ocasiones los pacientes se encontraban en una situación clínica crítica, mientras que sólo 1 (0.4%) episodio de los 206 en que no se produjo la muerte se encontraba en una situación clínica crítica ( $p<0.001$ ).

### **1.3.2.-Análisis multivariante.**

Se ajustó un modelo de regresión logística para aislar el efecto de los factores que influían en la mortalidad de los pacientes. La magnitud del efecto se calculó mediante la Odds Ratio ajustada y su intervalo de confianza al 95%. El método utilizado fue una regresión por pasos (Forward stepwise method) mediante evaluación de la razón de máxima verosimilitud (Likelihood ratio). Para ello se introdujeron en el modelo todas aquellas variables que en el análisis univariante obtuvieron un nivel de significación de la chi cuadrado menor de 0.05 ( $p<0.05$ ). Las variables introducidas en el modelo de regresión logística fueron: edad mayor de 65 años, presencia de focalidad sin especificar el tipo de focalidad infecciosa, presencia de focalidad urinaria, estancia previa hospitalaria mayor de 14 días, tratamiento inadecuado, bacteriemia por microorganismos Gram negativos, fungemia y bacteriemia no producida por microorganismos Gram positivos.

Los factores incluidos por el modelo de regresión logística que mostraron tener un efecto aislado sobre la mortalidad fueron la focalidad urinaria (Odds ratio

de 5.31, intervalo de confianza al 95% que oscilaba entre 1.29 y 21.84), el tratamiento inadecuado (Odds ratio de 7.07, intervalo de confianza entre 2.31 y 21.66) y la bacteriemia no producida por microorganismos Gram positivos (Odds ratio 5.11, intervalo de confianza entre 1.80 y 14.54) (Tabla 19).

**TABLA 17. ANALISIS UNIVARIANTE DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCION EN PACIENTES HEMATOLOGICOS.**

	EXITUS*		p
	SI (n = 23)	NO (n = 206)	
<b>SEXO:</b> Varon Mujer	10 (43.5%) 13 (56.5%)	110 (53.4%) 96 (46.6%)	0.366
<b>EDAD:</b> Media Rango	61.35 ± 16.89 (28-93)	48.66 ± 17.96 (14-90)	0.001
<b>INFECCIONES PREVIAS</b>	5 (21.7%)	38 (18.4%)	0.919
<b>NUMERO INFECCIONES</b>	0.39 ± 0.84	0.25 ± 0.64	0.343
<b>ANTIBIOTICOS PREVIOS</b>	5 (21.7%)	37 (18%)	0.873
<b>WINSTON</b> Crítica Mala Regular Estable	18 (78.3%) 4 (17.4%) 1 (4.3%) -	1 (0.4%) 43 (20.9%) 159 (77.2%) 3 (1.5%)	<0.001 0.470 <0.001 0.727
<b>ESTANCIA PREVIA</b>	27.78 ± 33.37 (1-140)	15.32 ± 20.91 (1-157)	0.093
<b>ENFERMEDADES DE BASE</b> Diabetes Cardiopatía Hepatopatía SIDA	2 (8.7%) 1 (4.3%) - -	6 (2.9%) 4 (1.9%) 1 (0.5%) 3 (1.5%)	0.186 0.414 0.899 0.727
<b>NEUTROPENIA</b>	12 (52.2%)	114 (55.3%)	0.772
<b>NUMERO ENFERMEDADES</b>	1.13 ± 0.46	1.11 ± 0.42	0.841
<b>FOCALIDAD</b> Respiratoria Catéter Cutáneomucosa Urinaria Abdominal Desconocida	15 (65.2%) 7 (30.4%) 2 (8.7%) 3 (13%) 5 (21.7%) 2 (8.7%) 8 (34.8%)	79 (38.3%) 27 (13.1%) 17 (8.2%) 25 (12.1%) 7 (3.4%) 4 (1.9%) 127 (61.7%)	0.014 0.362 0.709 0.551 0.021 0.243 0.014

<b>TIPO MICROORGANISMOS</b>			
	1 (4.3%)	9 (4.4%)	0.735
Anaerobios	5 (21.7%)	9 (4.4%)	0.004
Hongos	9 (39.2%)	27 (13.1%)	0.003
Gram negativos	6 (26.1%)	136 (66%)	<0.001
Gram positivos	2 (8.7%)	25 (12.1%)	0.885
Polimicrobianas			
<b>TRATAMIENTO ADECUADO</b>	15 (65.2%)	189 (91.7%)	<0.001

\* Exitus relacionado con la infección.



**TABLA 18. ENFERMEDADES DE BASE DE LOS PACIENTES HEMATOLÓGICOS RELACIONADO CON EL EXITUS DEBIDO A LA INFECCIÓN.**

	EXITUS**	
	SI (n = 23)	NO (n = 206)
LAM*	5 (21.7%)	71 (34.5%)
LAL	2 (8.7%)	38 (18.4%)
LMC	2 (8.7%)	14 (6.8%)
LLC	3 (13%)	17 (8.3%)
LNH	3 (13%)	33 (16%)
EH	1 (4.3%)	9 (4.4%)
MM	4 (17.4%)	15 (7.4%)
HPN	-	3 (1.5%)
AM	1 (4.3%)	1 (0.5%)
AA	-	1 (0.5%)
AS	-	1 (0.5%)
LAI	1 (4.3%)	-
PTT	-	1 (0.5%)
PV	-	1 (0.5%)
SLP	-	1 (0.5%)
SMP	1 (4.3%)	-

\* LAM: Leucemia aguda mieloblástica, LAL: Leucemia aguda linfoblástica, LMC: Leucemia mieloide crónica, LLC: Leucemia linfocítica crónica, LNH: Linfoma no Hodgkin, EH: Enfermedad de Hodgkin, MM: Mieloma múltiple, HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna, AM: Aplasia medular, AA: Anemia aplásica, AS: Anemia sideroblástica, LAI: Leucemia aguda indiferenciada, PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica, PV: Policitemia vera, SLP: Síndrome linfoproliferativo, SMP: Síndrome mieloproliferativo.

\*\* Exitus relacionado con la infección.

**TABLA 19. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCION EN PACIENTES HEMATOLOGICOS.**

FACTOR	Número (%)	Odds ratio	IC 95%
FOCALIDAD URINARIA	5 (21.7%)	5.31	1.29-21.84
TRATAMIENTO INADECUADO	8 (34.8%)	7.07	2.31-21.66
BACTERIEMIA NO PRODUCIDA POR GRAM (+)	17 (73.9%)	5.11	1.80-14.54

#### **1.4.-Análisis univariante y multivariante de la mortalidad en pacientes hematológicos neutropénicos.**

##### **1.4.1.-Análisis univariante.**

A lo largo del estudio, 21 pacientes neutropénicos (16.7%) murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia. En 12 de los 21 pacientes neutropénicos que murieron la infección fue la causa más probable de la muerte (9.5% del total de pacientes neutropénicos y 57.14% del total de exitus en pacientes neutropénicos) (Tabla 20).

La edad media de los pacientes hematológicos neutropénicos que murieron a causa de la infección fue de  $66.00 \pm 14.65$  años con un rango que oscilaba entre 32 y 93 años, mientras que los que no murieron a causa de la infección eran significativamente más jóvenes con una edad media de  $45.99 \pm 16.20$  años con un rango de 17 a 86 años ( $p < 0.001$ ). Del total de los 12 exitus debidos a la infección, 5 (41.7%) se produjeron en varones y 7 (56.3%) en mujeres, mientras que de los 114 episodios de bacteriemia que no murieron a causa de la infección 53 (46.5%) eran varones y 61 (53.3%) eran mujeres y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En 3 ocasiones (25%) los pacientes hematológicos neutropénicos que murieron a causa de la bacteriemia habían sufrido alguna infección en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia y también en 3 (25%) ocasiones habían recibido antibióticos en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia. No hubo diferencias significativas con el grupo de pacientes que no murieron a causa de la bacteriemia.

Los pacientes que murieron a causa de la infección tenían una estancia hospitalaria previa al desarrollo de la bacteriemia de  $29.00 \pm 24.15$  días de media con un rango que oscilaba entre 1 y 90 días. No hubo diferencias significativas con la estancia previa de los pacientes neutropénicos que no murieron a causa de la infección y fue de  $16.42 \pm 13.03$  días con un rango entre 1 y 66 días.

#### **1.4.1.1.-Enfermedades de base.**

Todos los pacientes neutropénicos en los que se produjo el exitus relacionado con la infección padecían diversos procesos hematológicos malignos, entre los cuales los más frecuentes eran las leucemias agudas (50%). En 4 (33.3%) episodios los pacientes sufrían una leucemia aguda mieloblástica (LAM), en 3 (25%) un mieloma múltiple (MM), en 2 (16.7%) un linfoma no Hodgkin (LNH), en 1 (8.3%) una leucemia linfocítica crónica (LLC), en 1 (8.3%) una leucemia aguda linfoblástica (LAL) y en 1 (8.3%) una leucemia aguda indiferenciada (Tabla 21).

En los pacientes neutropénicos en los que no se produjo el exitus debido a la infección, la leucemia aguda también fue el proceso hematológico maligno más frecuente (69.3%). En 53 (46.5%) episodios los pacientes sufrían una leucemia aguda mieloblástica (LAM), en 26 (22.8%) una leucemia aguda linfoblástica (LAL), en 13 (11.4%) un linfoma no Hodgkin (LNH), en 9 (7.9%) una enfermedad de Hodgkin (EH), en 6 (5.3%) una leucemia mielocítica crónica (LMC), en 3 (2.6%) un mieloma múltiple (MM), en 1 (0.9%) una leucemia linfocítica crónica (LLC), en 1 (0.9%) una aplasia medular, en 1 (0.9%) un síndrome linfoproliferativo y en 1 (0.9%) una anemia aplásica.

Además de estos procesos, algunos pacientes también sufrían otras enfermedades de base. De los pacientes neutropénicos que no murieron por la bacteriemia 1 (0.9%) sufría Diabetes mellitus y 1 (0.9%) una cardiopatía. Ninguno de los pacientes neutropénicos que murieron por la infección tenía otra enfermedad de base que no fuese su proceso hematológico (Tabla 20).

#### 1.4.1.2.-Tipo de microorganismos.

Del total de los 12 episodios de bacteriemia en que se produjo la muerte debida a la infección en pacientes neutropénicos, el 33.3% (4 de 12) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram negativos, el 25% (3 de 12) a levaduras y hongos filamentosos, el 16.7% (2 de 12) fueron debidos a microorganismos Gram positivos, el 16.7% (2 de 12) a bacteriemias polimicrobianas y el 8.3% (1 de 12) a microorganismos anaerobios (Tabla 20).

Del total de los 114 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos en que no se produjo la muerte debida a la infección, el 67.5% (77 de 114) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram positivos, el 15.8% (18 de 114) a bacteriemias polimicrobianas, el 8% (7 de 114) fueron debidos a microorganismos Gram negativos, el 6.1% (7 de 114) a microorganismos anaerobios y el 3.5% (4 de 114) a levaduras y hongos filamentosos.

En los pacientes hematológicos neutropénicos, el exitus debido a la infección se asoció a la bacteriemia por microorganismos Gram negativos ( $p=0.016$ ) y a la fungemia ( $p=0.019$ ), mientras que la bacteriemia por microorganismos Gram positivos se asoció con una menor mortalidad ( $p<0.001$ ). Las bacteriemias por anaerobios y las polimicrobianas no se asociaron con una mayor mortalidad.

#### 1.4.1.3.-Focalidad infecciosa.

Se determinó la focalidad infecciosa en 8 (66.7%) de los 12 pacientes neutropénicos que murieron a causa de la bacteriemia y en 44 (38.6%) de los 114 episodios de bacteriemia en que no se produjo el exitus ( $p=0.059$ ) (Tabla 20).

De los 8 episodios de bacteriemia en que se determinó la focalidad infecciosa y en los que se produjo el exitus debido a la infección, en 4 ocasiones (50%) la focalidad fue respiratoria, en 2 (25%) fue abdominal, en 1 (12.5%) cutáneomucosa, en 1 (12.5%) asociada a catéter y en 1 (12.5%) urinaria.

De los 44 episodios de bacteriemia en que se determinó la focalidad infecciosa y en los que no se produjo el exitus a causa de la infección, en 18 (15.8%) ocasiones la focalidad fue cutáneomucosa, en 13 (11.4%) fue respiratoria, en 9 (7.9%) asociada a catéter y en 3 (2.6%) urinaria.

El exitus relacionado con la bacteriemia se asoció casi significativamente con la presencia de focalidad sin especificar el foco infeccioso ( $p=0.059$ ) y con la presencia de focalidad respiratoria ( $p=0.057$ ). El resto de focalidades infecciosas no se asociaron con una mayor mortalidad.

De los 12 episodios en que se produjo el exitus relacionado con la infección en paciente neutropénicos, en 10 (83.3%) ocasiones los pacientes se encontraban en una situación clínica crítica, mientras que ninguno de los 114 episodios en que no se produjo la muerte se encontraba en una situación clínica crítica ( $p<0.001$ ).

#### **1.4.2.-Análisis multivariante.**

Se ajustó un modelo de regresión logística para aislar el efecto de los factores que influían en la mortalidad de los pacientes hematológicos neutropénicos. La magnitud del efecto se calculó mediante la Odds Ratio ajustada y su intervalo de confianza al 95%. El método utilizado fue una regresión por pasos (Forward stepwise method) mediante evaluación de la razón de máxima verosimilitud (Likelihood ratio). Para ello se introdujeron en el modelo todas aquellas variables que en el análisis univariante obtuvieron un nivel de significación de la chi cuadrado menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ). Las variables introducidas en el modelo de regresión logística fueron: edad mayor de 65 años, presencia de focalidad sin especificar el tipo de focalidad infecciosa, presencia de focalidad respiratoria, estancia previa hospitalaria mayor de 14 días, tratamiento inadecuado, bacteriemia por microorganismos Gram negativos, fungemia y bacteriemia no producida por microorganismos Gram positivos.

Los factores incluidos por el modelo de regresión logística que mostraron tener un efecto aislado sobre la mortalidad fueron la edad mayor de 65 años (Odds ratio de 16.04, intervalo de confianza al 95% que oscilaba entre 3.10 y 83.02), la estancia previa en el hospital mayor de 14 días (Odds ratio de 5.64, intervalo de confianza entre 0.96 y 33.24), la fungemia (Odds ratio 2.59, intervalo de confianza entre 0.88 y 7.59) y la bacteriemia no producida por microorganismos Gram positivos (Odds ratio 5.46, intervalo de confianza entre 0.91 y 32.70) (Tabla 22).

**TABLA 20. ANALISIS UNIVARIANTE DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS.**

	EXITUS*		p
	SI (n=12)	NO (n=114)	
<b>SEXO:</b> Varon Mujer	5 (41.7%) 7 (56.3%)	53 (46.5%) 61 (53.5%)	0.749
<b>EDAD:</b> Media Rango	66.00 ± 14.65 (32-93)	45.99 ± 16.20 (17-86)	<0.001
<b>INFECCIONES PREVIAS</b>	3 (25%)	19 (16.6%)	0.349
<b>NUMERO INFECCIONES</b>	0.50 ± 1.00	0.28 ± 0.76	
<b>ANTIBIOTICOS PREVIOS</b>	3 (25%)	19 (16.6%)	0.349
<b>WINSTON</b> Crítica Mala Regular Estable	10 (83.3%) 1 (8.3%) 1 (8.3%) -	- 16 (14%) 96 (84.2%) 2 (1.8%)	<0.001 0.496 <0.001 0.818
<b>ESTANCIA PREVIA</b>	29.00 ± 24.15 (1-90)	16.42 ± 13.03 (1-66)	0.102
<b>ENFERMEDADES DE BASE</b> Diabetes Cardiopatía	- -	1 (0.9%) 1 (0.9%)	0.905 0.905
<b>FOCALIDAD</b> Respiratoria Catéter Cutáneomucosa Urinaria Abdominal Desconocida	8 (66.7%) 4 (33.3%) 1 (8.3%) 1 (8.3%) 1 (8.3%) 2 (16.7%) 4 (33.3%)	44 (38.6%) 13 (11.4%) 9 (7.9%) 18 (15.8%) 3 (2.6%) - 70 (61.4%)	0.059 0.057 0.647 0.430 0.333 0.008 0.059
<b>TIPO MICROORGANISMOS</b> Anaerobios Hongos Gram negativos Gram positivos Polimicrobianas	1 (8.3%) 3 (25%) 4 (33.3%) 2 (16.7%) 2 (16.7%)	7 (6.1%) 4 (3.5%) 7 (8%) 77 (67.5%) 18 (15.8%)	0.562 0.019 0.016 <0.001 0.601
<b>TRATAMIENTO ADECUADO</b>	9 (75%)	106 (93%)	0.071

\* Exitus relacionado con la infección.



**TABLA 21. ENFERMEDADES DE BASE DE LOS PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS RELACIONADO CON EL EXITUS DEBIDO A LA INFECCION.**

	EXITUS**	
	SI (n = 12)	NO (n = 114)
LAM*	4 (33.3%)	53 (46.5%)
LAL	1 (8.3%)	26 (22.8%)
LMC	-	6 (5.3%)
LLC	1 (8.3%)	1 (0.9%)
LNH	2 (16.7%)	13 (11.4%)
EH	-	9 (7.9%)
MM	3 (25%)	3 (2.6%)
HPN	-	-
AM	-	1 (0.9%)
AA	-	1 (0.9%)
AS	-	-
LAI	1 (8.3%)	-
PTT	-	-
PV	-	-
SLP	-	1 (0.9%)
SMP	-	-

\* LAM: Leucemia aguda mieloblástica, LAL: Leucemia aguda linfoblástica, LMC: Leucemia mieloide crónica, LLC: Leucemia linfocítica crónica, LNH: Linfoma no Hodgkin, EH: Enfermedad de Hodgkin, MM: Mieloma múltiple, HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna, AM: Aplasia medular, AA: Anemia aplásica, AS: Anemia sideroblástica, LAI: Leucemia aguda indiferenciada, PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica, PV: Policitemia vera, SLP: Síndrome linfoproliferativo, SMP: Síndrome mieloproliferativo.

\*\* Exitus relacionado con la infección.

**TABLA 22. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCION EN PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS.**

FACTOR	Número (%)	Odds ratio	IC 95%
EDAD > 65 AÑOS	7 (58.3%)	16.04	3.10-83.02
ESTANCIA PREVIA > 14 D.	10 (83.3%)	5.64	0.96-33.24
FUNGEMIA	3 (25%)	2.59	0.88-7.59
BACTERIEMIA NO PRODUCIDA POR GRAM (+)	10 (83.3%)	5.46	0.91-32.70

### 1.5.-Episodios de neutropenia en pacientes con leucemia mieloide aguda.

Durante un período de cuatro años (Enero 1990-Diciembre 1993), se registraron un total de 183 episodios de neutropenia correspondientes a 47 pacientes con leucemia mieloide aguda que recibieron tratamiento con quimioterapia intensiva y que estaban ingresados en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario San Carlos.

La edad media de los pacientes fue de  $51.48 \pm 14.90$  años con un rango que oscilaba entre los 17 y 80 años. Del total de los 183 episodios de neutropenia, 108 (59%) ocurrieron en mujeres y 75 (41%) en varones.

La duración media de la neutropenia fue de  $24.89 \pm 20.46$  días. En los pacientes que no sufrieron ningún proceso infeccioso la duración media de la neutropenia fue de  $12.22 \pm 6.20$  días, mientras que en los pacientes que sufrieron algún proceso infeccioso la duración media de la neutropenia fue de  $26.26 \pm 20.99$  días ( $p = 0.005$ ).

En cuanto a la situación de la enfermedad de base en el momento del episodio de neutropenia, en 85 episodios (46.4%) se encontraba en inducción, en 85 episodios (46.4%) se encontraba en remisión completa, en 10 episodios (5.5%) en recaída y en 3 (1.6%) se había realizado un trasplante de médula ósea.

Del total de los 183 episodios de neutropenia, en 165 (90.2%) se produjo un proceso infeccioso de los que 49 (29.7%) se documentaron microbiológicamente con bacteriemia, 23 (13.9%) se documentaron microbiológicamente sin bacteriemia, 52 (31.5%) se documentaron clínicamente

y 41 (24.9%) fueron episodios de fiebre sin foco aparente.

De los 165 episodios de neutropenia en que se produjo un proceso infeccioso, la enfermedad de base se encontraba en inducción en 80 (48.5%) episodios, inducción a la remisión en 74 (44.8%), recaída en 9 (5.5%) y en trasplante de médula ósea en 2 (1.2%).

Se pudo determinar la focalidad infecciosa en 97 episodios (58.8%) y en 68 (41.2%) fue desconocida. La focalidad fue respiratoria en 55 episodios (33.3%), urinaria en 17 (10.3%), cutáneomucosa en 16 (9.7%), abdominal en 6 (3.6%), asociada a catéter en 4 (2.4%) y genital en 2 (1.2%).

#### **1.5.1.-Episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda.**

De los 183 episodios de neutropenia en pacientes con leucemia mieloide aguda, en 49 ocasiones (26.8%) se produjo un episodio de bacteriemia.

De los 49 episodios de bacteriemia, 26 episodios (53.1%) ocurrieron en mujeres y 23 (46.9%) en varones. La edad media de los pacientes fue de  $51.65 \pm 14.29$  años.

Del total de los 49 episodios de bacteriemia, 37 (75.7%) fueron producidos por microorganismos Gram positivos, 3 (6.1%) por microorganismos Gram negativos, 2 (4%) por hongos, 1 (2%) por microorganismos anaerobios y 6 (12.2%) fueron bacteriemias polimicrobianas. Todos los episodios de bacteriemia polimicrobiana fueron debidos a dos o más microorganismos Gram positivos, por

lo que el total de bacteriemias producidas por Gram positivos asciende al 87.9% del total de las bacteriemias.

Del total de los episodios de bacteriemia, el 26.5% (13 de 49) se produjeron cuando la enfermedad de base se encontraba en situación de inducción, frente al 57.8% (67 episodios de 116) del resto de las infecciones no bacteriémicas ( $p < 0.001$ ). La mayor parte de los episodios de bacteriemia [63.3% (31 de 49)] se produjeron cuando la enfermedad de base estaba en remisión completa, mientras sólo el 37.1% (43 de 116) de los episodios de infección no bacteriémica se encontraban en esta situación ( $p = 0.001$ ). Cuatro episodios de bacteriemia (8.2%) se produjeron en fase de recaída de la enfermedad, sin diferencia estadísticamente significativa con los 5 episodios (4.3%) de infección sin bacteriemia que se produjeron en esta misma situación. Se produjo un episodio de bacteriemia (2%) cuando el paciente estaba siendo sometido a trasplante de médula ósea y también se produjo un episodio de infección sin bacteriemia (0.9%) en otro paciente que estaba siendo sometido a trasplante de médula ósea.

De los 49 episodios de bacteriemia se determinó la focalidad infecciosa en 18 episodios (36.7%) y en 31 (63.3%) fue desconocida. La focalidad fue respiratoria en 12 episodios (24.5%), cutáneomucosa en 2 (4.1%), localizada en el catéter en 2 (4.1%), urinaria en 1 (2%) y abdominal en 1 (2%). De los 116 episodios de infección sin bacteriemia se determinó la focalidad infecciosa en 79 episodios (68.1%) y en 37 (31.9%) permaneció desconocida. La focalidad fue respiratoria en 42 episodios (36.2%), urinaria en 16 (13.8%), cutáneomucosa en 13 (11.2%), abdominal en 4 (3.4%), genital en 2 (1.7%) y localizada en el catéter en 2 (1.7%).

## **2.-BACTERIEMIAS EN ONCOLOGIA**

### **2.1.-Población general.**

Durante un período de cuatro años (Enero 1990-Diciembre 1993), se registraron 117 episodios de bacteriemia o fungemia correspondientes a 83 pacientes ingresados en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario San Carlos. Durante el mismo período de tiempo ingresaron en el Servicio de Oncología 3998 pacientes, lo que supone una tasa de 2.92 episodios/100 ingresos (Tabla 5).

La edad media de los pacientes fue de  $52.87 \pm 14.46$  años con un rango que oscilaba entre los 23 y 86 años. En la figura 13 se observa la distribución de la edad de la población agrupada en clases con un intervalo de clase de 10 años. Del total de los 117 episodios de bacteriemia, 56 (47.9%) ocurrieron en varones y 61 (52.1%) en mujeres (Tabla 6).

En 33 (28.2%) ocasiones los pacientes habían sufrido alguna infección en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia y los 33 (28.2%) habían recibido antibióticos en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia (Tabla 6).

Los pacientes tenían una estancia hospitalaria previa al desarrollo de la bacteriemia de  $15.41 \pm 19.77$  días de media con un rango que oscilaba entre 1 y 92 días. La estancia total de los pacientes fue de  $32.59 \pm 25.84$  días de media con un rango de 2 a 114 días (Tabla 6). En la figura 14 se observa la distribución de la estancia total de la población agrupada en clases con un intervalo de clase de 10 años.

AÑOS

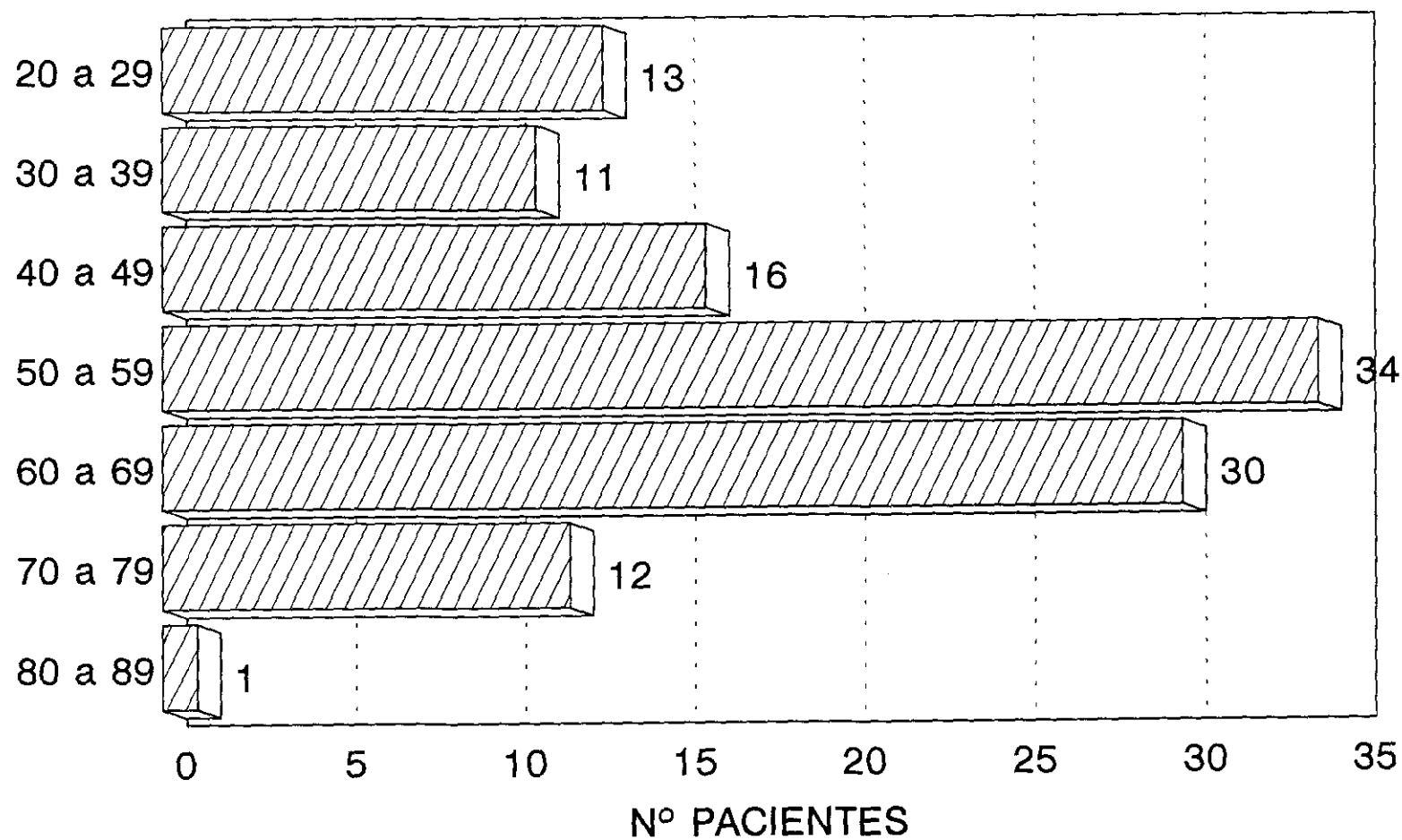


Figura 13. Grupos de edad de los pacientes oncológicos.

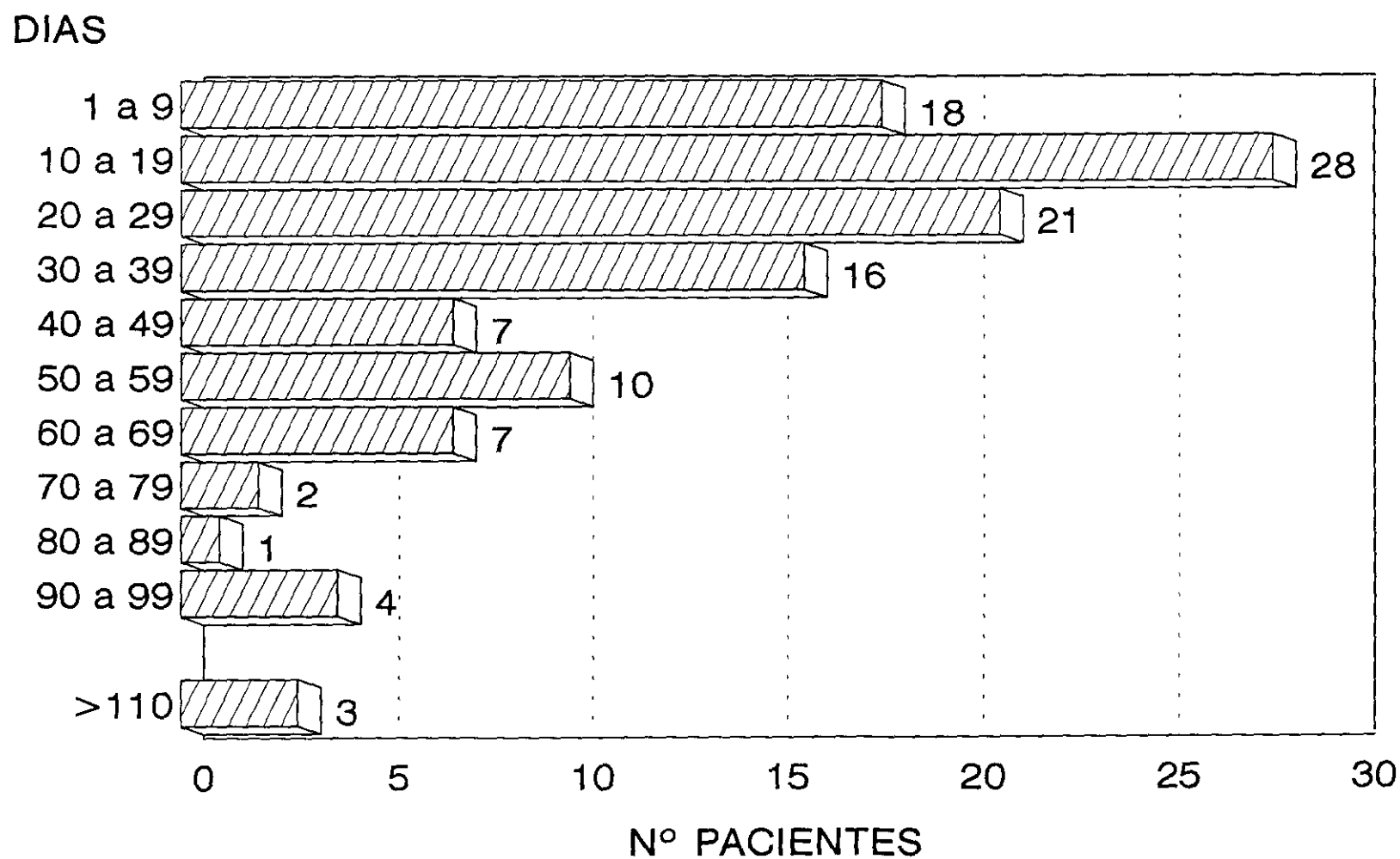


Figura 14. Estancia total de los pacientes oncológicos.



### **2.1.1.-Enfermedades de base.**

Todos los pacientes objeto de nuestro estudio padecían neoplasias sólidas, entre las cuales las más frecuentes eran las neoplasias de mama en 25 ocasiones (21.4%). En 17 (14.6%) episodios los pacientes sufrían una neoplasia ginecológica, en 16 (13.7%) un linfoma, en 13 (11.1%) un sarcoma, en 8 (6.8%) una neoplasia pulmonar, en 7 (6.1%) un carcinoma de colon, en 7 (6.1%) una neoplasia de la piel, en 4 (3.4%) un tumor del tejido neuroectodérmico, en 4 (3.4%) un carcinoma gástrico, en 4 (3.4%) un carcinoma de laringe, en 2 (1.7%) una neoplasia de parótida, en 1 (0.8%) un hipernefroma, en 1 (0.8%) una enfermedad de Hodgkin, en 1 (0.8%) un carcinoma de cavum, en 1 (0.8%) un Merkeloma y en 6 (5.1%) otros procesos neoplásicos (Tabla 23).

Además de estos procesos hematológicos, algunos pacientes también sufrían otras enfermedades de base como Diabetes mellitus en 5 (4.3%) casos, uropatía en 5 (4.3%) casos, cardiopatía en 4 (3.4%) casos, síndrome de inmunodeficiencia adquirido en 3 (2.6%) casos, insuficiencia renal en 3 (2.6%) casos, accidentes cerebrovasculares agudos en 3 (2.6%) casos y vasculopatía en 2 (1.7%) casos (Tabla 6).

Del total de los 117 pacientes oncológicos, 18 (15.4%) presentaban una enfermedad de base rápidamente fatal y el resto una enfermedad de base últimamente fatal.

### **2.1.2.-Factores predisponentes.**

La mayoría de los pacientes tenía algún factor predisponente para la

adquisición de la infección, como la presencia de vías periféricas o vías centrales en 98 (83.8%) episodios, neutropenia menor o igual a  $500/\text{mm}^3$  en 43 (36.7%) casos, neutropenia menor o igual a  $100/\text{mm}^3$  en 22 (18.8%) casos, tratamiento inmunosupresor o quimioterapia intensiva en 42 (35.9%) casos, transfusiones de hemoderivados en 29 (24.8%) casos, tratamiento corticosteroideo en 12 (10.3%) casos, procedimientos quirúrgicos previos o biopsias en 10 (8.5%) casos, sonda vesical en 6 (5.1%) casos, sonda nasogástrica en 6 (5.1%) casos, endoscopias en 6 (5.1%) casos, estancia previa en unidades de cuidados intensivos en 3 (2.6%) casos, adicción a drogas por vía parenteral en 1 (0.9%) caso, escaras en 1 (0.9%) caso e intubación endotraqueal en 1 (0.9%) caso (Tabla 6).

### 2.1.3.-Tipo de microorganismos.

Las bacterias aerobias Gram positivas originaron 57 (48.7%) bacteriemias. Las bacterias Gram negativas fueron responsables de 42 (35.9%) episodios, los anaerobios de 5 (4.3%) episodios y las levaduras de 7 (6%) episodios. Las bacteriemias polimicrobianas estuvieron presentes en 6 (5.1%) casos, de las que 3 (2.5%) estaban producidas por dos o más microorganismos Gram positivos. Por lo tanto, las bacterias aerobias Gram positivas (incluidas las bacteriemias polimicrobianas por dos o más microorganismos Gram positivos) fueron responsables de 60 (51.3%) episodios de bacteriemia en los pacientes con neoplasias sólidas (Tabla 8).

Las bacterias Gram positivas aisladas de los 57 episodios de bacteriemia originada por estos microorganismos fueron: *Staphylococcus coagulasa negativa* 26 (45.6%), *Staphylococcus aureus* 12 (21.1%), *Streptococcus pneumoniae* 4 (7%), *Enterococcus spp.* 4 (7%), *Streptococcus grupo viridans* 3 (5.3%),

*Corynebacterium* spp. 3 (5.3%), *Streptococcus pyogenes* 2 (3.5%), *Streptococcus* del grupo D no enterococo 2 (3.5%) y *Streptococcus agalactiae* 1 (1.8%).

Los 42 microorganismos Gram negativos aislados fueron: *Escherichia coli* 13 (31%), *Pseudomonas aeruginosa* 8 (19%), *Klebsiella pneumoniae* 6 (14.3%), *Enterobacter cloacae* 3 (7.1%), *Salmonella enteritidis* 2 (4.8%), *Serratia marcescens* 2 (4.8%), *Klebsiella oxytoca* 2 (4.8%), *Proteus mirabilis* 1 (2.4%), *Morganella morganii* 1 (2.4%), *Citrobacter freundii* 1 (2.4%), *Pseudomonas cepacia* 1 (2.4%), *Xanthomonas maltophilia* 1 (2.4%) y bacilo Gram negativo no fermentador 1 (2.4%).

Del total de los 5 microorganismos anaerobios aislados, en 2 ocasiones (40%) se aisló *Bacteroides fragilis*, en 1 (20%) *Fusobacterium* spp., en 1 (20%) *Clostridium perfringens* y en 1 (20%) *Leptotrichia bucalis*.

Se aislaron un total de 7 levaduras que fueron: *Candida albicans* 2 (28.6%), *Candida parapsilosis* 2 (28.6%), *Candida* spp. 2 (28.6%) y *Candida paratropicalis* 1 (14.3%).

#### 2.1.4.-Focalidad infecciosa.

Se determinó la focalidad infecciosa en 64 episodios de bacteriemia (54.7%) y en 53 episodios (45.3%) fue desconocida. La focalidad fue respiratoria en 15 episodios (23.4%), localizada en el catéter en 30 (46.9%), urinaria en 12 (18.8%), cutáneomucosa en 5 (7.8%), abdominal en 3 (4.7%), osteoarticular en 2 (3.1%) y genital en 1 (1.6%) (Tabla 6).

En 4 de los 15 episodios de bacteriemia con focalidad respiratoria el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Streptococcus pneumoniae* (26.7%). *Staphylococcus* coagulasa negativa fue el causante del 50% (15 de 30) de las bacteriemias con focalidad en el catéter y *Staphylococcus aureus* fue responsable del 23.3% de estos episodios (7 de 30), por lo tanto, *Staphylococcus* spp. originaron el 73.3% de las bacteriemias con focalidad en el catéter. *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (25%) en las bacteriemias con focalidad urinaria (3 de 12).

#### 2.1.5.-Antibioterapia.

Los pacientes recibieron betalactámicos en 73 (62.4%) casos, glicopéptidos en 45 (38.5%) casos, aminoglucósidos en 17 (14.5%) casos, quinolonas en 14 (12%) casos, imipenem en 14 (12%) casos, anaerobicidas en 6 (5.1%) casos, anfotericina B en 5 (4.3%) casos y macrólidos en 3 (2.6%) casos. El 82.9% de los pacientes (97 de 117) recibieron tratamiento antibiótico adecuado (Tabla 6).

Las pautas antibióticas más frecuentemente prescritas a los pacientes oncológicos fueron betalactámicos en monoterapia en 32 ocasiones (27.3%), combinaciones de glicopéptidos con otros antibióticos en 18 ocasiones (15.4%) y combinaciones de betalactámicos con aminoglucósidos y otros antibióticos en 13 ocasiones (11.1%) (Tabla 24).

#### 2.1.6.-Evolución.

Del total de los 117 episodios de bacteriemia, en 14 (12%) ocasiones los pacientes se encontraban, según los criterios de Winston, en una situación clínica

crítica, 24 (20.5%) en una situación clínica mala, 64 (55.6%) en una situación regular y 14 (12%) en una situación estable.

En cuanto a la evolución, a lo largo del estudio 29 enfermos (24.8%) murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia y en 11 de ellos (37.9% del total de exitus y 9.4% del total de pacientes) la infección fue la causa más probable de la muerte (Tabla 6).

Del total de los 11 episodios de bacteriemia en que se produjo la muerte debida a la infección, el 63.6% (7 de 11) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram negativos y el 36.4% (4 de 11) fueron debidos a microorganismos Gram positivos. En la tabla 10 se muestra la etiología de las bacteriemias relacionadas con el exitus en pacientes hematológicos y en pacientes oncológicos.

Se produjo el exitus durante el 7% (4 de 57) de los episodios de bacteriemia producidos por microorganismos Gram positivos y en el 16.7% (7 de 42) de los producidos por microorganismos Gram negativos (Tabla 11).

**TABLA 23. TIPO DE NEOPLASIAS DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS.**

NEOPLASIA	NEUTROPENICOS (n = 43)	NO NEUTROPENICOS (n = 74)	TOTAL (n = 117)
MAMA	13 (30.3%)	12 (16.3%)	25 (21.4%)
LINFOMA	6 (13.9%)	10 (13.5%)	16 (13.7%)
GINECOLOGICA	12 (27.9%)	5 (6.8%)	17 (14.6%)
SARCOMA	4 (9.3%)	9 (12.2%)	13 (11.1%)
PULMONAR	3 (7.1%)	5 (6.8%)	8 (6.8%)
COLON	-	7 (9.5%)	7 (6.1%)
NEUROECTODERMICO	2 (4.6%)	2 (2.7%)	4 (3.4%)
PIEL	1 (2.3%)	6 (8.1%)	7 (6.1%)
GASTRICA	-	4 (5.4%)	4 (3.4%)
LARINGE	-	4 (5.4%)	4 (3.4%)
PAROTIDA	1 (2.3%)	1 (1.3%)	2 (1.7%)
HIPERNEFROMA	-	1 (1.3%)	1 (0.8%)
HODGKIN	1 (2.3%)	-	1 (0.8%)
CAVUM	-	1 (1.3%)	1 (0.8%)
MERKELOMA	-	1 (1.3%)	1 (0.8%)
OTROS	-	6 (8.1%)	6 (5.1%)

TABLA 24. PAUTAS ANTIBIOTICAS EN PACIENTES ONCOLOGICOS.

PAUTA	NEUTROPENICOS	NO NEUTROPENICOS	TOTAL
SIN TRATAMIENTO	1	8	9
ANA *	0	2	2
ANF	2	0	2
IMI	4	0	4
GLI ± OTROS	8	10	18
QUI ± OTROS	3	2	5
AG ± OTROS	0	4	4
B	10	22	32
B + GLI ± OTROS	6	10	16
B + QUI ± OTROS	3	4	7
B + AG ± OTROS	6	7	13
OTROS	0	5	5

\* ANF: Anfotericina B, IMI: Imipenem, GLI: Glicopéptidos, QUI: Quinolonas, B: Betalectámicos, AG: Aminoglucósidos, ANA: Anaerobicidas.

## 2.2.-Estudio comparativo de los pacientes oncológicos neutropénicos y no neutropénicos.

Del total de los 117 episodios de bacteriemia o fungemia ocurridos en pacientes con enfermedades hematológicas, en 43 ocasiones (36.7%) la bacteriemia se produjo durante un episodio de neutropenia (número absoluto de neutrófilos  $\leq 500/\text{mm}^3$ ) (Figura 4).

La edad media de los pacientes neutropénicos fue de  $46.23 \pm 13.67$  años con un rango entre 23 y 68 años, mientras que la edad media de los pacientes no neutropénicos fue de  $56.73 \pm 13.55$  años con un rango entre 26 y 86 años ( $p < 0.001$ ) (Tabla 25).

De los 43 episodios de bacteriemia ocurridos en los pacientes neutropénicos, 16 episodios (37.2%) ocurrieron en varones y 27 (62.8%) en mujeres, mientras que en los pacientes no neutropénicos 40 episodios (54.1%) se produjeron en varones y 34 (45.9%) en mujeres ( $p = 0.077$ ) (Tabla 25).

En 14 ocasiones (32.6%) los pacientes neutropénicos habían sufrido alguna infección en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia y en 16 ocasiones (37.2%) también habían recibido antibióticos en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia (Tabla 25).

La estancia hospitalaria previa a la adquisición de la bacteriemia en los pacientes neutropénicos fue de  $13.44 \pm 17.32$  días (rango 1-79 días), sin diferencia estadísticamente significativa frente a la estancia previa de los pacientes no neutropénicos que fue de  $16.55 \pm 21.08$  días (rango 1-92 días). La estancia total



de los pacientes tampoco fue significativamente diferente entre ambos grupos, siendo de  $29.02 \pm 21.62$  días (rango 3-110 días) para los pacientes neutropénicos y de  $34.66 \pm 27.93$  días (rango 2-114 días) para los pacientes no neutropénicos (Tabla 25).

### **2.2.1.-Enfermedades de base.**

En los pacientes neutropénicos las neoplasias más frecuentes eran las neoplasias de mama en 13 ocasiones (30.3%). En 12 (27.9%) episodios los pacientes sufrían una neoplasia ginecológica, en 6 (13.9%) un linfoma, en 4 (9.3%) un sarcoma, en 3 (7.1%) una neoplasia pulmonar, en 2 (4.6%) un tumor del tejido neuroectodérmico, en 1 (2.3%) una neoplasia de la piel, en 1 (2.3%) una neoplasia de parótida y en 1 (2.3%) una enfermedad de Hodgkin (Tabla 23).

Además de estos procesos neoplásicos, algunos pacientes neutropénicos también sufrían otras enfermedades de base como síndrome de inmunodeficiencia adquirido en 2 (4.7%) casos, uropatía en 1 (2.3%) caso, insuficiencia renal en 1 (2.3%) caso y vasculopatía en 1 (2.3%) caso (Tabla 25).

### **2.2.2.-Factores predisponentes.**

El 9.5% de los pacientes no neutropénicos recibieron transfusiones de hemoderivados frente al 51.2% de los neutropénicos ( $p < 0.001$ ). La realización de alguna maniobra quirúrgica previa o biopsia fue significativamente más frecuente ( $p = 0.008$ ) en los pacientes no neutropénicos (13.5%) que en los neutropénicos (0%) (Tabla 25).

El resto de los factores predisponentes no fueron significativamente más frecuentes en un grupo que en otro.

Los factores predisponentes en el grupo de pacientes neutropénicos fueron: vía venosa central o periférica en 39 (90.7%) ocasiones, tratamiento inmunosupresor o quimioterápico en 17 (39.5%), tratamiento esteroideo previo en 6 (14%), sonda nasogástrica en 3 (7%), sonda vesical en 2 (4.7%), intubación endotraqueal en 1 (2.3%) y estancia previa en unidades de cuidados intensivos en 1 (2.3%).

Los factores predisponentes en el grupo de pacientes no neutropénicos fueron: vía venosa central o periférica en 59 (79.7%) pacientes, tratamiento inmunosupresor o quimioterápico en 25 (33.8%), tratamiento esteroideo previo en 6 (8.1%), maniobras invasivas o endoscópicas en 6 (8.1%), sonda vesical en 4 (5.4%), sonda nasogástrica en 3 (4.1%), estancia previa en unidades de cuidados intensivos en 2 (2.7%), adicción a drogas por vía parenteral en 1 (1.4%) y escaras en 1 (1.4%).

### **2.2.3.-Tipo de microorganismos.**

En los pacientes neutropénicos las bacterias aerobias Gram positivas (41.9%) fueron los agentes etiológicos más frecuentes responsables de bacteriemia (18 de 43). En frecuencia le siguen las bacteriemias por microorganismos Gram negativos con 17 episodios (39.5%), las bacteriemias polimicrobianas con 3 episodios (7%), las levaduras con 3 episodios (7%) y los anaerobios con 2 episodios (4.6%) (Figura 15 y Tabla 26).

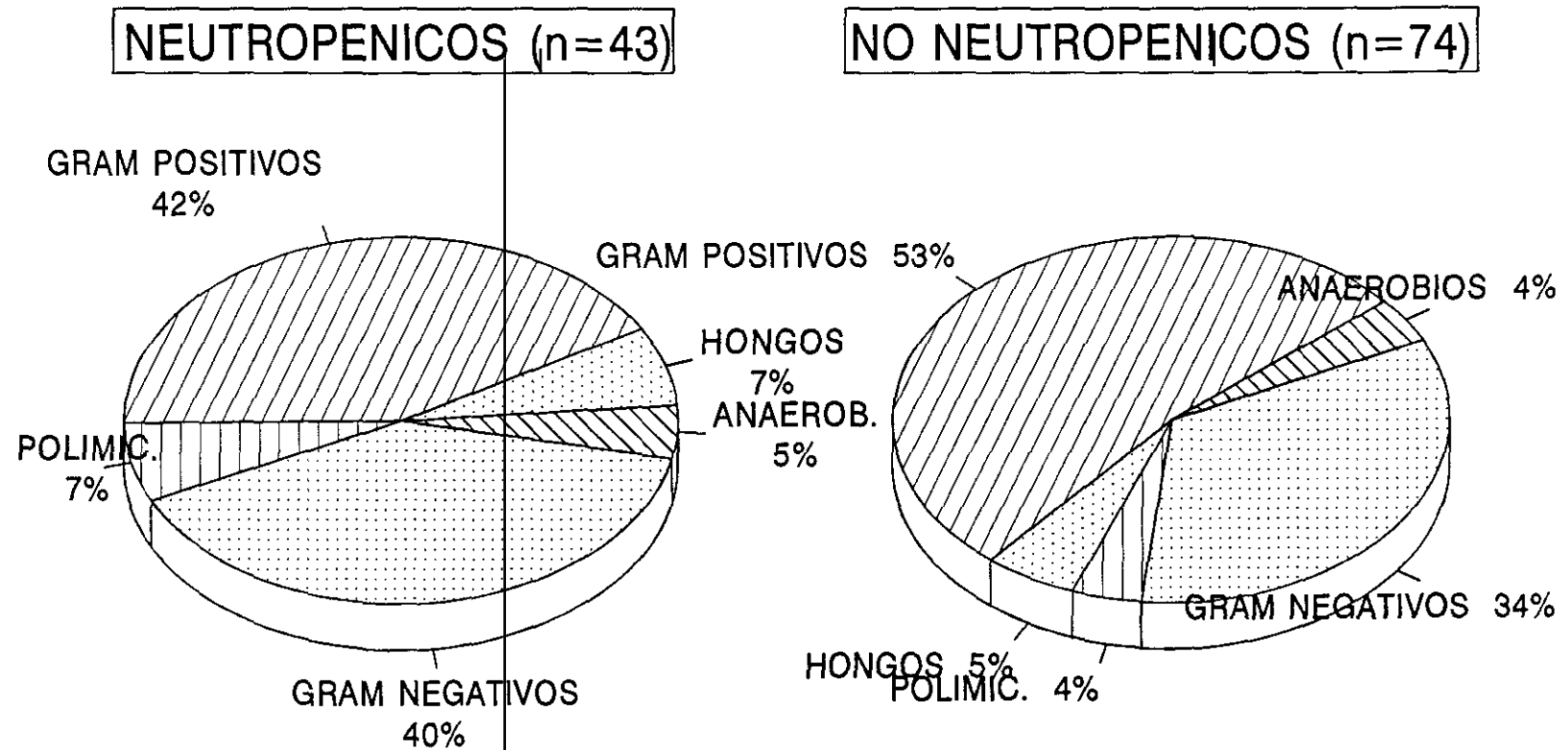


Figura 15. Microorganismos en pacientes oncológicos neutropénicos y no neutropénicos.

En los pacientes no neutropénicos estos porcentajes prácticamente son idénticos y los agentes etiológicos responsables del episodio de bacteriemia por orden de frecuencia fueron: microorganismos Gram positivos 39 (52.7%), microorganismos Gram negativos 25 (33.8%), levaduras 4 (5.4%), bacteriemias polimicrobianas 3 (4.1%) y anaerobios 3 (4.1%) (Figura 15 y Tabla 26).

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el agente etiológico de la bacteriemia en ambos grupos.

Las bacterias aerobias Gram positivas aisladas de los 18 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos fueron, por orden de frecuencia: *Staphylococcus coagulasa negativa* 10 (55.6%), *Streptococcus* grupo *viridans* 2 (11.1%), *Corynebacterium* spp. 2 (11.1%), *Staphylococcus aureus* 1 (5.6%), *Enterococcus* spp. 1 (5.6%), *Streptococcus agalactiae* 1 (5.6%) y *Streptococcus* grupo D 1 (5.6%) (Figura 16 y Tabla 27).

De los 17 microorganismos Gram negativos aislados en los pacientes neutropénicos, 6 (35.3%) eran *Escherichia coli*, 4 (23.5%) *Pseudomonas aeruginosa*, 3 (17.6%) *Klebsiella pneumoniae*, 2 (11.8%) *Serratia marcescens*, 1 (5.9%) *Enterobacter cloacae* y 1 (5.9%) bacilo Gram negativo no fermentador (Figura 17).

En los pacientes neutropénicos se aislaron un total de 2 microorganismos anaerobios que fueron: 1 (50%) *Fusobacterium* spp., 1 (50%) *Leptotrichia bucalis*.

Por último, en los pacientes neutropénicos se aislaron un total de 3 levaduras que fueron: 2 (66.7) *Candida parapsilosis* y 1 (33.3%) *Candida paratropicalis*.

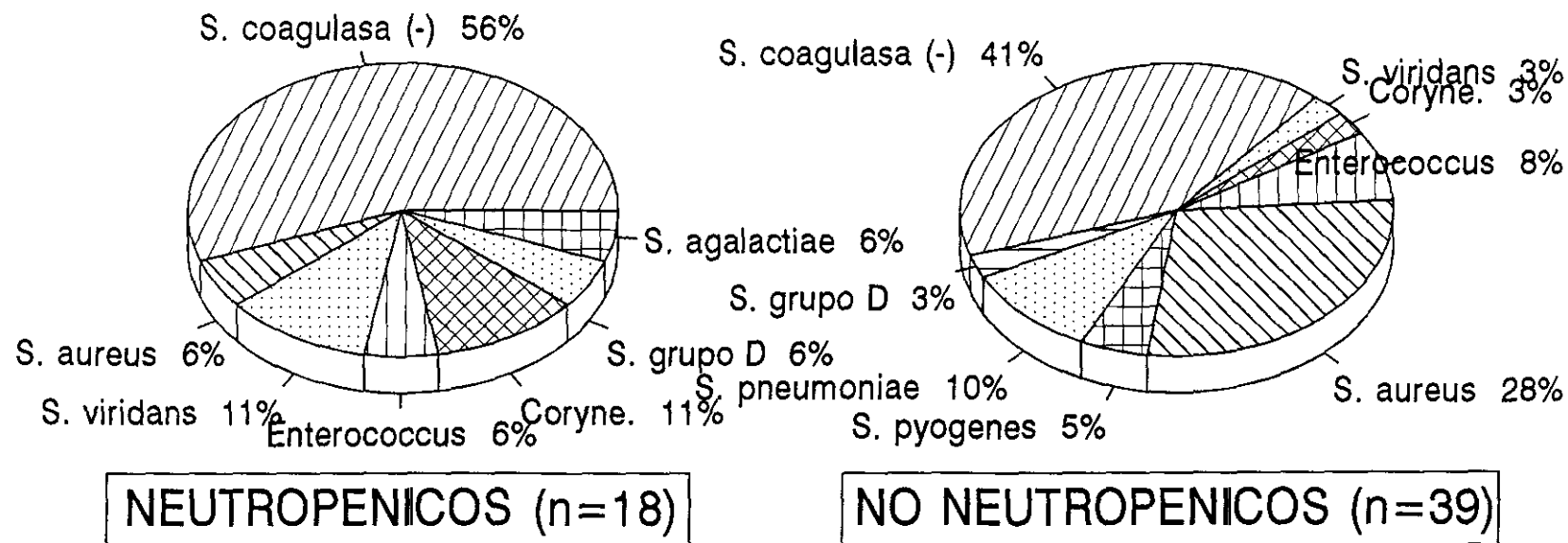


Figura 16. Microorganismos Gram positivos en pacientes oncológicos.

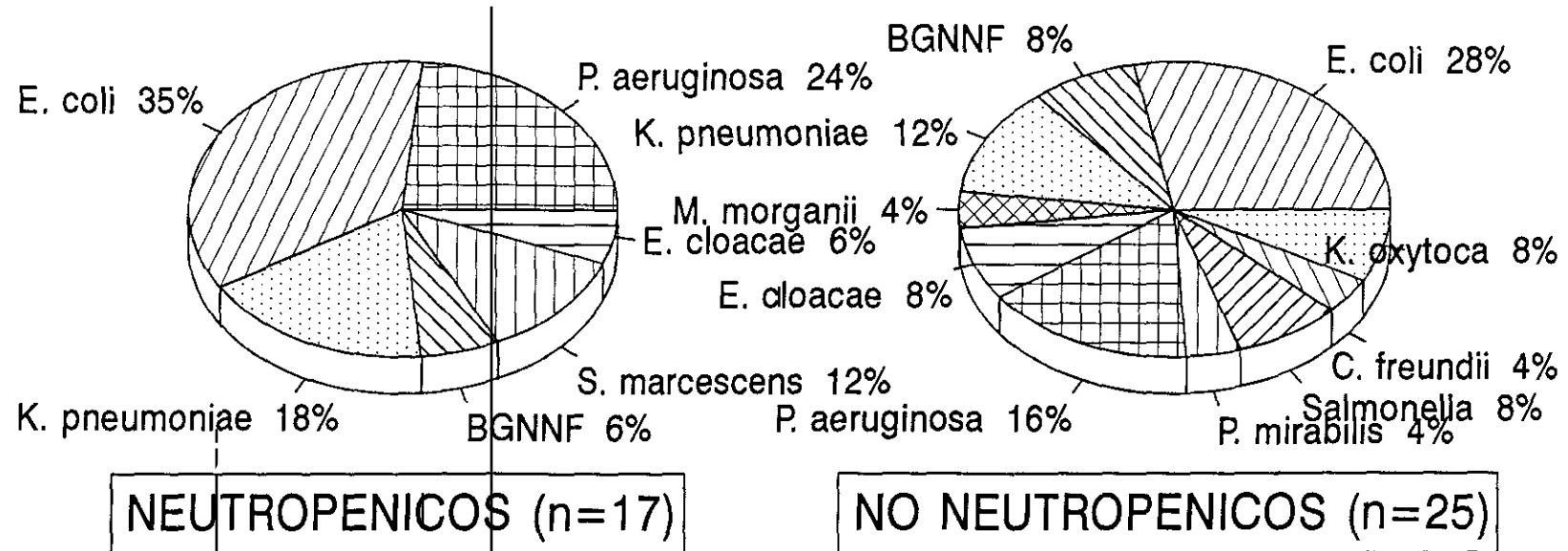


Figura 17. Microorganismos Gram negativos en pacientes oncológicos.

#### **2.2.4.-Focalidad infecciosa.**

Se pudo determinar la presencia de focalidad infecciosa en 19 (44.2%) de los 43 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos frente a los 45 (60.8%) de los 74 episodios de bacteriemia en pacientes no neutropénicos (Tabla 25).

En los pacientes neutropénicos, la focalidad infecciosa se distribuyó de la siguiente forma: 9 (20.9%) localizada en el catéter, 4 (9.3%) en tracto respiratorio inferior, 2 (4.7%) en el tracto urinario, 1 (2.3%) cutáneomucosa, 1 (2.3%) abdominal, 1 (2.3%) genital y 1 (2.3%) osteoarticular. En los pacientes no neutropénicos la distribución fue similar y no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos: 11 (14.9%) en tracto respiratorio inferior, 21 (28.4%) en el catéter, 4 (5.4%) cutáneomucosa, 10 (13.5%) en tracto urinario, 2 (2.7%) abdominal y 1 (1.4%) osteoarticular (Figura 18).

#### **2.2.5.-Antibioterapia.**

Los pacientes neutropénicos recibieron betalactámicos en 25 ocasiones (58.1%), glicopéptidos en 20 ocasiones (46.5%), imipenem en 11 veces (25.6%), aminoglucósidos en 6 ocasiones (14%), quinolonas en 6 veces (14%), y anfotericina B en 4 ocasiones (9.3%) (Tabla 25).

Las pautas antibióticas más frecuentemente prescritas a los pacientes oncológicos neutropénicos fueron betalactámicos en monoterapia en 10 ocasiones (23.2%), combinaciones de glicopéptidos con otros antibióticos en 8 ocasiones

(18.6%), combinaciones de betalactámicos con glicopéptidos y otros antibióticos en 6 ocasiones (13.9%) y combinaciones de betalactámicos con aminoglucósidos y otros antibióticos en 6 ocasiones (13.9%) (Tabla 23).

Los pacientes no neutropénicos recibieron betalactámicos en 48 episodios (64.9%), glicopéptidos en 25 episodios (33.8%), aminoglucósidos en 11 episodios (14.9%), quinolonas en 8 episodios (10.8%), anaerobicidas en 6 episodios (8.1%), macrólidos en 3 episodios (4.1%), imipenem en 3 episodios (4.1%), y anfotericina B en 1 episodio (1.4%) (Tabla 25).

Las pautas antibióticas más frecuentemente prescritas a los pacientes oncológicos no neutropénicos fueron betalactámicos en monoterapia en 22 ocasiones (29.7%), combinaciones de glicopéptidos con otros antibióticos en 10 ocasiones (13.5%) y combinaciones de betalactámicos con glicopéptidos y otros antibióticos en 10 ocasiones (13.5%) (Tabla 23).

La principal diferencia que existe en el tratamiento antibiótico que reciben ambos grupos está en un mayor uso de imipenem ( $p < 0.001$ ) en los pacientes neutropénicos (Tabla 25). Sin embargo, la administración de tratamiento antibiótico adecuado fue del 86% para los pacientes neutropénicos y del 81.1% para los no neutropénicos y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0.486$ ) (Tabla 25).

#### **2.2.6.-Evolución.**

De los 43 episodios de bacteriemia producidos en pacientes neutropénicos, en 5 (11.6%) ocasiones los pacientes se encontraban en una situación clínica



crítica, 7 (16.3%) en una situación clínica mala, 27 (62.8%) en una situación clínica regular y 4 (9.3%) en una situación estable. De los 74 episodios de bacteriemia producidos en pacientes no neutropénicos, en 9 (12.2%) ocasiones los pacientes se encontraban en una situación clínica crítica, 17 (23%) en una situación clínica mala, 38 (51.4%) en una situación clínica regular y 10 (13.5%) en una situación estable.

A lo largo del estudio, 6 pacientes neutropénicos (14%) y 23 no neutropénicos (31.1%) murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia ( $p=0.032$ ). En 4 de los 6 pacientes neutropénicos que murieron, la infección fue la causa más probable de la muerte (9.3% del total de pacientes neutropénicos y 66.6% del total de exitus en pacientes neutropénicos), frente a 7 de los 23 pacientes no neutropénicos (9.5% del total de pacientes no neutropénicos y 30.4% del total de exitus en pacientes no neutropénicos) (Figura 19 y Tabla 25).

No se encontraron diferencias significativas en la etiología de las bacteriemias relacionadas con el exitus en pacientes oncológicos neutropénicos y no neutropénicos (Tabla 28).

Del total de los 4 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos en que se produjo la muerte debida a la infección, el 100% de los episodios (4 de 4) fueron debidos a microorganismos Gram negativos (Figura 19 y Tabla 28).

Del total de los 7 episodios de bacteriemia en pacientes no neutropénicos en que se produjo la muerte debida a la infección, el 57.1% de los episodios (4 de 7) fueron causados por bacterias Gram positivas y el 42.9% (3 de 7) por bacterias

Gram negativas (Figura 19 y Tabla 28).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de exitus debidos a la bacteriemia según los diferentes microorganismos en los pacientes oncológicos neutropénicos y no neutropénicos (Tabla 29).

En los pacientes neutropénicos se produjo el exitus durante el 23.5% (4 de 17) de los episodios de bacteriemia producidos por microorganismos Gram negativos y no se produjo ningún exitus durante los episodios de bacteriemia producidos por microorganismos Gram positivos, anaerobios, levaduras y bacteriemias polimicrobianas (Figura 20).

En los pacientes no neutropénicos se produjo el exitus durante el 10.3% (4 de 39) de los episodios de bacteriemia producidos por bacterias Gram positivas y en el 12% (3 de 25) de los producidos por microorganismos Gram negativos. Ningún paciente murió durante un episodio de bacteriemia por anaerobios, levaduras ni durante un episodio de bacteriemia polimicrobiana (Figura 20).

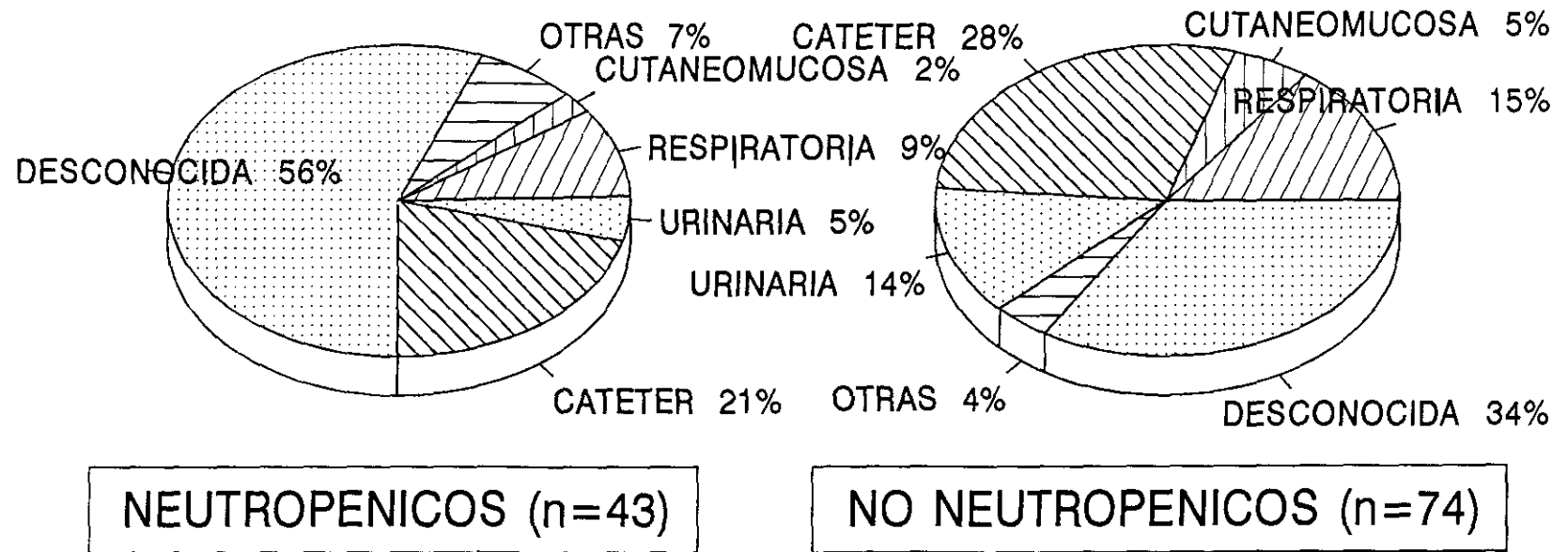


Figura 18. Focalidad infecciosa en pacientes oncológicos.

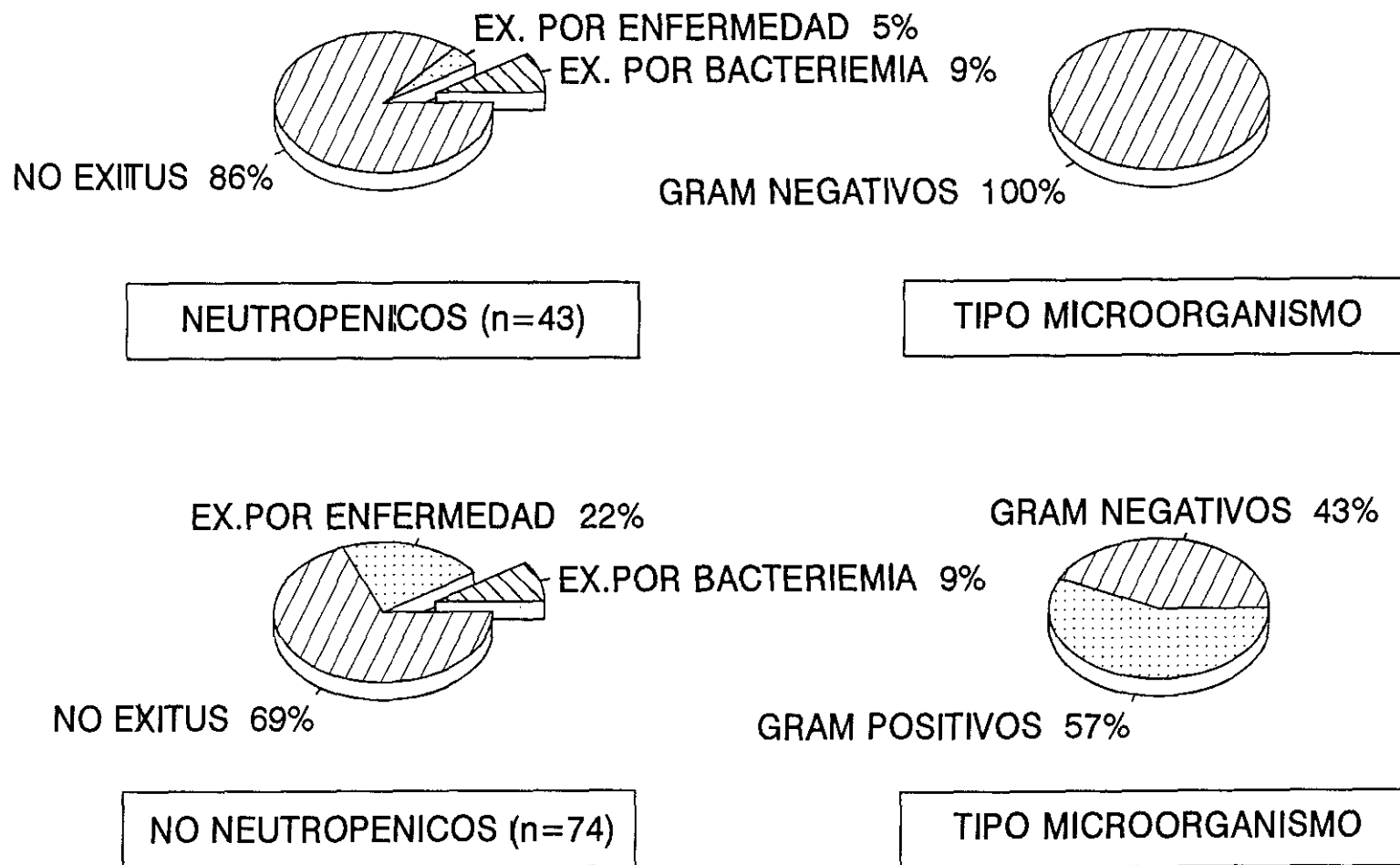


Figura 19. Exitus debido a bacteriemia y tipo de microorganismo en pacientes oncológicos.

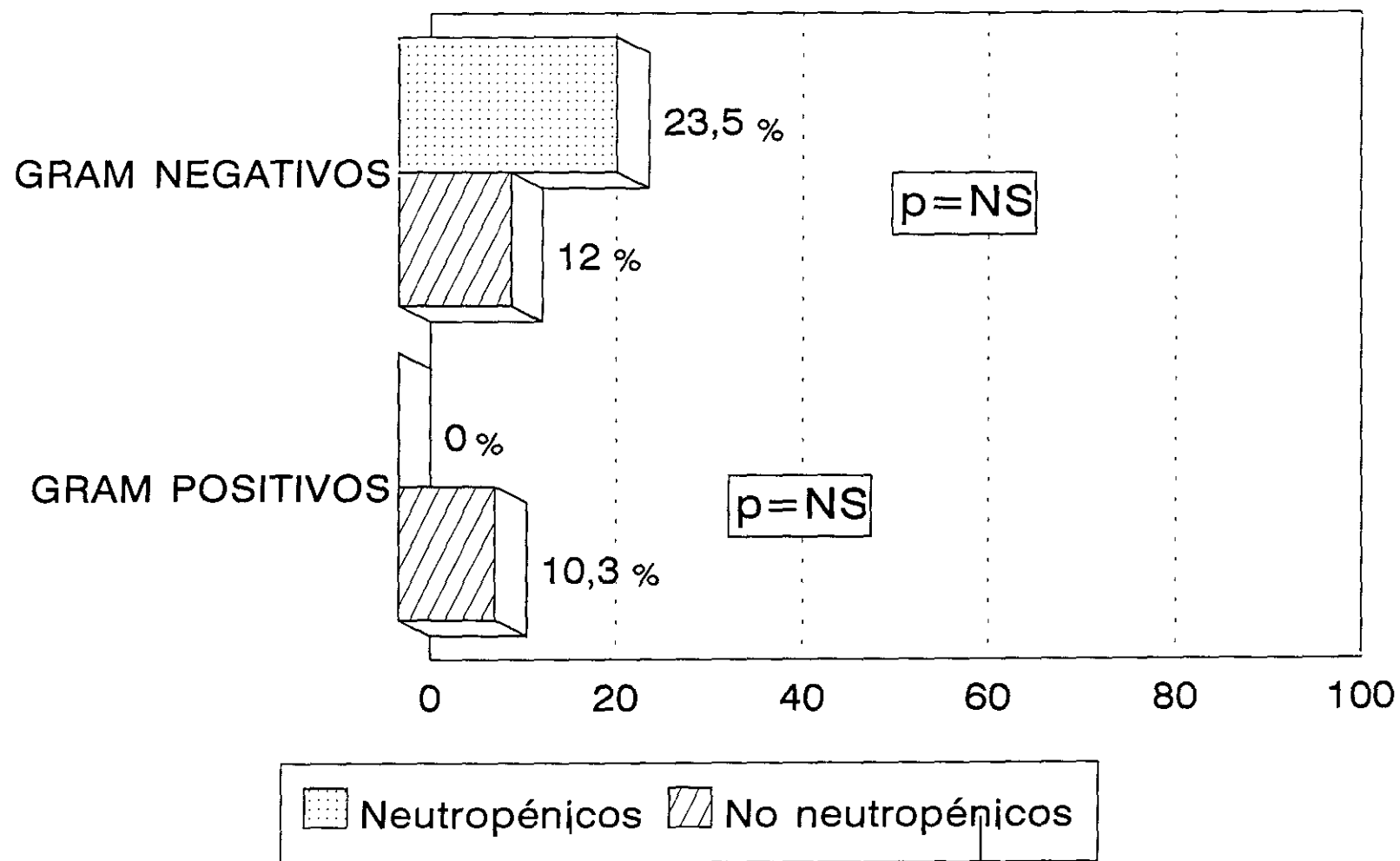


Figura 20. Exitus según tipo de microorganismo en pacientes oncológicos.

**TABLA 25. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS.**

	<b>NEUTROPENICO S (n = 43)</b>	<b>NO NEUTROPENICO S (n = 74)</b>	<b>p</b>
<b>SEXO: Varón</b>	16 (37.2%)	40 (54.1%)	0.077
<b>Mujer</b>	27 (62.8%)	34 (45.9%)	
<b>EDAD: Media</b>	46.23 ± 13.67	56.73 ± 13.55	<0.001
<b>Rango</b>	(23-68)	(26-86)	
<b>INFECCIONES PREVIAS</b>	14 (32.6%)	19 (25.7%)	0.427
<b>Nº INFECCIONES PREVIAS</b>	0.51 ± 1.03	0.35 ± 0.69	0.368
<b>ANTIBIOTICOS PREVIOS</b>	16 (37.2%)	17 (23%)	0.102
<b>FACTORES PREDISPONENTES</b>			
Vías	39 (90.7%)	59 (79.7%)	0.108
Sonda vesical	2 (4.7%)	4 (5.4%)	0.857
Sonda nasogástrica	3 (7%)	3 (4.1%)	0.387
Corticoides	6 (14%)	6 (8.1%)	0.242
Tto.inmunosupresor	17 (39.5%)	25 (33.8%)	0.532
Trasfusiones	22 (51.2%)	7 (9.5%)	<0.001
UCI	1 (2.3%)	2 (2.7%)	0.695
Intubación	1 (2.3%)	-	0.367
Escaras	-	1 (1.4%)	0.632
Endoscopia	-	6 (8.1%)	0.059
Cirugía	-	10 (13.5%)	0.008
ADVP	-	1 (1.4%)	0.632
<b>WINSTON</b>			
Crítica	5 (11.6%)	9 (12.2%)	0.931
Mala	7 (16.3%)	17 (23%)	0.387
Regular	27 (62.8%)	38 (51.4%)	0.229
Estable	4 (9.3%)	10 (13.5%)	0.498
<b>EXITUS</b>	6 (14%)	23 (31.1%)	0.033
Por bacteriemia	4 (9.3%)	7 (9.5%)	0.625
Por enfermedad	2 (4.7%)	16 (21.6%)	0.008
<b>ESTANCIA TOTAL</b>	29.02 ± 21.62 (3-110)	34.66 ± 27.93 (2-114)	0.257

<b>ESTANCIA PREVIA</b>	13.44 ± 17.32 (1-79)	16.55 ± 21.08 (1-92)	0.414
<b>ENFERMEDADES DE BASE</b>	2 (4.7%)	1 (1.4%)	0.304
<b>SIDA</b>	1 (2.3%)	4 (5.4%)	0.391
<b>Uropatía</b>	1 (2.3%)	2 (2.7%)	0.695
<b>Insuficiencia renal</b>	1 (2.3%)	1 (1.4%)	0.601
<b>Vasculopatía</b>	-	5 (6.8%)	0.096
<b>Diabetes</b>	-	4 (5.4%)	0.155
<b>Cardiopatía</b>	-	3 (4.1%)	0.249
<b>ACVA</b>			
<b>NUMERO ENFERMEDADES</b>	1.13 ± 0.41	1.35 ± 0.77	0.055
<b>FOCALIDAD</b>	19 (44.2%)	45 (60.8%)	0.081
<b>Respiratoria</b>	4 (9.3%)	11 (14.9%)	0.376
<b>Catéter</b>	9 (20.9%)	21 (28.4%)	0.368
<b>Cutáneomucosa</b>	1 (2.3%)	4 (5.4%)	0.391
<b>Urinaria</b>	2 (4.7%)	10 (13.5%)	0.111
<b>Abdominal</b>	1 (2.3%)	2 (2.7%)	0.696
<b>Osteoarticular</b>	1 (2.3%)	1 (1.4%)	0.602
<b>Genital</b>	1 (2.3%)	-	0.367
<b>Desconocida</b>	24 (55.8%)	29 (39.2%)	0.081
<b>ANTIBIOTICOS</b>			
<b>Betalactámicos</b>	25 (58.1%)	48 (64.9%)	0.470
<b>Glicopéptidos</b>	20 (46.5%)	25 (33.8%)	0.174
<b>Imipenem</b>	11 (25.6%)	3 (4.1%)	<0.001
<b>Aminoglucósidos</b>	6 (14%)	11 (14.9%)	0.892
<b>Quinolonas</b>	6 (14%)	8 (10.8%)	0.616
<b>Macrólidos</b>	-	3 (4.1%)	0.249
<b>Anaerobicidas</b>	-	6 (8.1%)	0.059
<b>Anfotericina B</b>	4 (9.3%)	1 (1.4%)	0.060
<b>TRATAMIENTO ADECUADO</b>	37 (86%)	60 (81.1%)	0.486

**TABLA 26. TIPO DE MICROORGANISMOS EN PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS**

	NEUTROPENICOS (n = 43)	NO NEUTROPENICOS (n = 74)	p
<b>GRAM POSITIVOS</b>	18 (41.9%)	39 (52.7%)	0.258
- <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa.	10 (23.3%)	16 (21.6%)	0.837
- <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2.3%)	11 (14.9%)	0.026
- <i>Corynebacterium</i> spp.	2 (4.6%)	1 (1.4%)	0.304
- <i>Enterococcus</i> spp.	1 (2.3%)	3 (4%)	0.531
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	2 (4.6%)	1 (1.4%)	0.304
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	4 (5.4%)	0.155
- <i>Streptococcus pyogenes</i>	-	2 (2.7%)	0.398
- <i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2.3%)	-	0.367
- <i>Streptococcus</i> grupo D	1 (2.3%)	1 (1.4%)	0.602
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	17 (39.5%)	25 (33.8%)	0.532
- <i>Escherichia coli</i>	6 (13.9%)	7 (9.5%)	0.324
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (9.3%)	4 (5.4%)	0.327
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (7%)	3 (3%)	0.387
-BGNNF*	1 (2.3%)	1 (1.4%)	0.602
- <i>Serratia marcescens</i>	2 (4.6%)	-	0.133
- <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2.3%)	2 (2.7%)	0.695
- <i>Klebsiella oxytoca</i>	-	2 (2.7%)	0.398
- <i>Salmonella</i>	-	2 (2.7%)	0.398
- <i>Proteus mirabilis</i>	-	1 (1.4%)	0.632
- <i>Morganella morganii</i>	-	1 (1.4%)	0.632
- <i>Citrobacter freundii</i>	-	1 (1.4%)	0.632
- <i>Pseudomonas cepacia</i>	-	1 (1.4%)	0.632
<b>ANAEROBIOS</b>	2 (4.6%)	3 (4.1%)	0.608
- <i>Fusobacterium</i> spp.	1 (2.3%)	-	0.367
- <i>Leptotrichia bucalis</i>	1 (2.3%)	-	0.367
- <i>Bacteroides fragilis</i>	-	2 (2.7%)	0.398
- <i>Clostridium perfringens</i>	-	1 (1.4%)	0.632
<b>HONGOS</b>	3 (7%)	4 (5.4%)	0.509
- <i>Candida albicans</i>	-	2 (2.7%)	0.398
- <i>Candida parapsilosis</i>	2 (4.6%)	-	0.133
- <i>Candida paratropicalis</i>	1 (2.3%)	-	0.367
- <i>Candida</i> spp.	-	2 (2.7%)	0.398
<b>POLIMICROBIANAS</b>	3 (7%)	3 (4.1%)	0.387

\* Bacilo Gram negativo no fermentador.



TABLA 27. TIPO DE MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS EN PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS

	NEUTROPENICO S (n = 18)	NO NEUTROPENICO S (n = 39)	p
- <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa.	10 (55.6%)	16 (41%)	0.306
- <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (5.6%)	11 (28.2%)	0.048
- <i>Corynebacterium</i> spp.	2 (11.1%)	1 (2.6%)	0.231
- <i>Enterococcus</i> spp.	1 (5.6%)	3 (7.7%)	0.624
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	2 (11.1%)	1 (2.6%)	0.231
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	4 (10.3%)	0.208
- <i>Streptococcus pyogenes</i>	-	2 (5.1%)	0.464
- <i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (5.6%)	-	0.315
- <i>Streptococcus</i> grupo D	1 (5.6%)	1 (2.6%)	0.535

TABLA 28. ETIOLOGIA DE LAS BACTERIEMIAS RELACIONADAS CON EL EXITUS EN PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS.

	NEUTROPENICOS	NO NEUTROPENICO S	p
EXITUS*	4 (9.3%)	7 (9.5%)	0.772
GRAM NEGATIVOS	4 (100%)	3 (42.9%)	0.106
- <i>E. coli</i>	1	-	
- <i>K. pneumoniae</i>	1	1	
- <i>P. aeruginosa</i>	2	1	
- <i>Salmonella</i>	-	1	
GRAM POSITIVOS	-	4 (57.1%)	0.106
- <i>S. aureus</i>	-	2	
- <i>S. pneumoniae</i>	-	2	

\* Exitus relacionado con la infección.

**TABLA 29. NUMERO DE EXITUS RELACIONADOS CON LA BACTERIEMIA SEGUN MICROORGANISMO EN PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS.**

	NEUTROPENICOS	NO NEUTROPENICO S	<i>p</i>
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	4/17 (23.5%)	3/25 (12%)	0.283
- <i>E. coli</i>	1/6 (16.7%)	-	0.461
- <i>K. pneumoniae</i>	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)	0.800
- <i>P. aeruginosa</i>	2/4 (50%)	1/4 (25%)	0.500
- <i>Salmonella</i>	-	1/2 (50%)	-
<b>GRAM POSITIVOS</b>	-	4/39 (10.3%)	0.208
- <i>S. aureus</i>	-	2/11 (18.2%)	0.833
- <i>S. pneumoniae</i>	-	2/4 (50%)	-

## **2.3.-Análisis univariante y multivariante de la mortalidad en los pacientes oncológicos.**

### **2.3.1.-Análisis univariante.**

A lo largo del estudio un total de 29 pacientes (24.8%) murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia y en 11 de ellos (37.9% del total de exitus y 9.4% del total de pacientes) la infección fue la causa más probable de la muerte (Tabla 30).

La edad media de los pacientes oncológicos que murieron a causa de la infección fue de  $59.18 \pm 8.13$  años con un rango que oscilaba entre 46 y 73 años, mientras que los que no murieron a causa de la infección eran significativamente más jóvenes con una edad media de  $52.21 \pm 14.83$  años con un rango de 23 a 86 años ( $p=0.025$ ). Del total de los 11 exitus debidos a la infección, 7 (63.6%) se produjeron en varones y 4 (36.4%) en mujeres, mientras que de los 106 episodios de bacteriemia que no murieron a causa de la infección 49 (46.2%) eran varones y 57 (53.8%) eran mujeres y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En una (9.1%) ocasión los pacientes que murieron a causa de la bacteriemia habían sufrido alguna infección en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia y también en una (9.1%) ocasión habían recibido antibióticos en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia. No hubo diferencias significativas con el grupo de pacientes que no murieron a causa de la bacteriemia.

Los pacientes que murieron a causa de la infección tenían una estancia

hospitalaria previa al desarrollo de la bacteriemia de  $18.27 \pm 23.31$  días de media con un rango que oscilaba entre 1 y 70 días. No hubo diferencias significativas con la estancia previa de los pacientes que no murieron a causa de la infección y fue de  $15.11 \pm 19.46$  días con un rango entre 1 y 92 días.

### **2.3.1.1.-Enfermedades de base.**

Las neoplasias más frecuentes que padecían los pacientes oncológicos que murieron a causa de la infección fueron: 2 (18.2%) carcinomas de laringe, 2 (18.2%) neoplasias de mama, 2 (18.2%) linfomas no Hodgkin, 1 (9.1%) neoplasia pulmonar, 1 (9.1%) neoplasia ginecológica y 1 (9.1%) una neoplasia de la piel y 2 (18.2%) otros procesos neoplásicos.

Las neoplasias de los pacientes oncológicos que no murieron por la bacteriemia fueron: neoplasias de mama en 23 ocasiones (21.7%), en 16 (15.1%) episodios los pacientes sufrían una neoplasia ginecológica, en 14 (13.2%) un linfoma no Hodgkin, en 13 (12.7%) un sarcoma, en 7 (6.6%) una neoplasia pulmonar, en 7 (6.6%) un carcinoma de colon, en 6 (5.7%) una neoplasia de la piel, en 4 (3.8%) un tumor del tejido neuroectodérmico, en 4 (3.8%) un carcinoma gástrico, en 2 (1.9%) un carcinoma de laringe, en 2 (1.9%) una neoplasia de parótida, en 1 (0.9%) un hipernefroma, en 1 (0.9%) una enfermedad de Hodgkin, en 1 (0.9%) un carcinoma de cavum, en 1 (0.9%) un Merkeloma y en 4 (3.4%) otros procesos neoplásicos (Tabla 31).

Además de estos procesos, algunos pacientes también sufrían otras enfermedades de base. Dos pacientes (18.2%) que murieron por la bacteriemia sufrían una cardiopatía y 2 (1.9%) pacientes que no murieron por la bacteriemia

también la padecían ( $p=0.043$ ). El resto de las enfermedades de base no fueron significativamente más frecuentes en un grupo que en otro.

La neutropenia no se asoció con una mayor mortalidad debida a la infección. De los 11 pacientes que murieron por la bacteriemia, 4 (36.4%) estaban neutropénicos en el momento del exitus, mientras que de los 106 episodios de bacteriemia que no murieron a causa de la infección, 39 (36.8%) estaban neutropénicos en el momento de desarrollar el episodio de bacteriemia ( $p=0.626$ ).

#### **2.3.1.2.-Tipo de microorganismos.**

Del total de los 11 episodios de bacteriemia en que se produjo la muerte debida a la infección, el 63.6% (7 de 11) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram negativos y el 36.4% (4 de 11) fueron debidos a microorganismos Gram positivos. No se produjo ningún exitus relacionado con bacteriemias por anaerobios, hongos o por bacteriemias polimicrobianas (Tabla 30).

Del total de los 106 episodios de bacteriemia en que no se produjo la muerte debida a la infección, el 50% (53 de 106) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram positivos, el 33% (35 de 106) fueron debidos a microorganismos Gram negativos, el 6.6% (7 de 106) a hongos, el 5.7% (6 de 106) a bacteriemias polimicrobianas y el 4.7% (5 de 106) a microorganismos anaerobios.

En los pacientes oncológicos, el exitus debido a la infección se asoció a la bacteriemia por microorganismos Gram negativos ( $p=0.048$ ). Las bacteriemias por anaerobios, hongos, Gram positivos y las polimicrobianas no se asociaron con una

mayor mortalidad.

### 2.3.1.3.-Focalidad infecciosa.

Se determinó la focalidad infecciosa en 9 (81.8%) de los 11 pacientes que murieron a causa de la bacteriemia y en 55 (51.9%) de los 106 episodios de bacteriemia en que no se produjo el exitus ( $p=0.053$ ) (Tabla 30).

De los 9 episodios de bacteriemia en que se produjo el exitus debido a la infección y en los que se determinó la focalidad infecciosa, en 7 ocasiones (77.8%) la focalidad fue respiratoria, en 2 (22.2%) fue asociada a catéter, en 1 (9.1%) cutáneomucosa, en 1 (9.1%) urinaria y en 1 (9.1%) abdominal.

De los 55 episodios de bacteriemia en que no se produjo el exitus a causa de la infección y en los que se pudo determinar la focalidad infecciosa, en 28 (26.4%) fue asociada a catéter, en 11 (10.4%) urinaria, en 8 (7.5%) ocasiones la focalidad fue respiratoria, en 4 (3.8%) cutáneomucosa, en 2 (1.9%) abdominal, en 2 (1.9%) osteoarticular y en 1 (0.9%) genital.

El exitus relacionado con la bacteriemia se asoció casi significativamente con la presencia de focalidad sin especificar el foco infeccioso ( $p=0.053$ ) y se asoció significativamente con la presencia de focalidad respiratoria ( $p<0.001$ ). El resto de focalidades infecciosas no se asociaron con una mayor mortalidad.

De los 11 episodios en que se produjo el exitus relacionado con la infección, en 9 (81.8%) ocasiones los pacientes se encontraban en una situación clínica crítica y 2 (18.2%) en situación clínica mala. De los 106 episodios en que no se

produjo el exitus, en 5 (4.7%) episodios los pacientes se encontraban en una situación clínica crítica, 22 (20.8%) en situación clínica mala, 65 (61.3%) en situación clínica regular y 14 (13.2%) en situación clínica estable.

### **2.3.2.-Análisis multivariante.**

Se ajustó un modelo de regresión logística para aislar el efecto de los factores que influían en la mortalidad de los pacientes. La magnitud del efecto se calculó mediante la Odds Ratio ajustada y su intervalo de confianza al 95%. El método utilizado fue una regresión por pasos (Forward stepwise method) mediante evaluación de la razón de máxima verosimilitud (Likelihood ratio). Para ello se introdujeron en el modelo todas aquellas variables que en el análisis univariante obtuvieron un nivel de significación de la chi cuadrado menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ). Las variables introducidas en el modelo de regresión logística fueron: edad mayor de 65 años, presencia de focalidad sin especificar el tipo de focalidad infecciosa, presencia de focalidad respiratoria, tratamiento inadecuado, bacteriemia por microorganismos Gram negativos y cardiopatía.

El factor incluido por el modelo de regresión logística que mostró tener un efecto aislado sobre la mortalidad fue la focalidad respiratoria (Odds ratio de 21.43, intervalo de confianza al 95% que oscilaba entre 5.16 y 89.07) (Tabla 32).

**TABLA 30. ANALISIS UNIVARIANTE DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCION EN PACIENTES ONCOLOGICOS.**

	EXITUS*		p
	SI (n = 11)	NO (n = 106)	
<b>SEXO:</b> Varon Mujer	7 (63.6%) 4 (36.4%)	49 (46.2%) 57 (53.8%)	0.269
<b>EDAD:</b> Media Rango	59.18 ± 8.13 (46-73)	52.21 ± 14.83 (23-86)	<b>0.025</b>
<b>INFECCIONES PREVIAS</b>	1 (9.1%)	32 (30.2%)	0.126
<b>NUMERO INFECCIONES</b>	0.09 ± 0.30	0.44 ± 0.86	<b>0.008</b>
<b>ANTIBIOTICOS PREVIOS</b>	1 (9.1%)	32 (30.2%)	0.126
<b>WINSTON</b> Crítica Mala Regular Estable	9 (81.8%) 2 (18.2%) - -	5 (4.7%) 22 (20.8%) 65 (61.3%) 14 (13.2%)	<0.001 0.599 <0.001 0.230
<b>ESTANCIA PREVIA</b>	18.27 ± 23.31 (1-70)	15.11 ± 19.46 (1-92)	0.616
<b>ENFERMEDADES DE BASE</b> Diabetes Cardiopatía Vasculopatía Uropatía ACVA Insuficiencia renal SIDA	- 2 (18.2%) - - 1 (9.1%) - 1 (9.1%)	5 (4.7%) 2 (1.9%) 2 (1.9%) 5 (4.7%) 2 (1.9%) 3 (2.8%) 2 (1.9%)	0.605 <b>0.043</b> 0.820 0.605 0.258 0.741 0.258
<b>NEUTROPENIA</b>	4 (36.4%)	39 (36.8%)	0.626
<b>NUMERO ENFERMEDADES</b>	1.54 ± 0.82	1.24 ± 0.64	0.155
<b>FOCALIDAD</b> Respiratoria Catéter Cutáneomucosa Urinaria Abdominal Genital Osteoarticular Desconocida	9 (81.8%) 7 (63.6%) 2 (18.2%) 1 (9.1%) 1 (9.1%) 1 (9.1%) - - 2 (18.2%)	55 (51.9%) 8 (7.5%) 28 (26.4%) 4 (3.8%) 11 (10.4%) 2 (1.9%) 1 (0.9%) 2 (1.9%) 51 (48.1%)	<b>0.053</b> <0.001 0.428 0.395 0.686 0.258 0.906 0.820 <b>0.053</b>
<b>TIPO MICROORGANISMOS</b> Anaerobios Hongos Gram negativos Gram positivos Polimicrobianas	- - 7 (63.6%) 4 (36.4%) -	5 (4.7%) 7 (6.6%) 35 (33%) 53 (50%) 6 (5.7%)	0.605 0.491 <b>0.048</b> 0.386 0.545
<b>TRATAMIENTO ADECUADO</b>	7 (63.6%)	90 (84.9%)	0.092

\* Exitus relacionado con la infección.



**TABLA 31. TIPO DE NEOPLASIAS DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS RELACIONADO CON EL EXITUS DEBIDO A LA INFECCION.**

NEOPLASIA	EXITUS*	
	SI (n = 11)	NO (n = 106)
MAMA	2 (18.2%)	23 (21.7%)
LINFOMA NO HODGKIN	-	14 (13.2%)
GINECOLOGICA	1 (9.1%)	16 (15.1%)
SARCOMA	-	13 (12.7%)
PULMONAR	1 (9.1%)	7 (6.6%)
COLON	-	7 (6.6%)
NEUROECTODERMICO	-	4 (3.8%)
PIEL	1 (9.1%)	6 (5.7%)
GASTRICA	-	4 (3.8%)
LARINGE	2 (18.2%)	2 (1.9%)
PAROTIDA	-	2 (1.9%)
HIPERNEFROMA	-	1 (0.9%)
HODGKIN	2 (18.2%)	1 (0.9%)
CAVUM	-	1 (0.9%)
MERKELOMA	-	1 (0.9%)
OTROS	2 (18.2%)	4 (3.4%)

\* Exitus relacionado con la infección.

**TABLA 32. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCION EN PACIENTES ONCOLOGICOS.**

FACTOR	Número (%)	Odds ratio	IC 95%
FOCALIDAD RESPIRATORIA	7 (63.6%)	21.43	5.16-89.07

## **2.4.-Análisis univariante y multivariante de la mortalidad en pacientes oncológicos neutropénicos.**

### **2.4.1.-Análisis univariante.**

A lo largo del estudio, 6 pacientes neutropénicos murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia. En 4 de los 6 pacientes neutropénicos que murieron la infección fue la causa más probable de la muerte (9.3% del total de pacientes neutropénicos y 66.7% del total de exitus en pacientes neutropénicos) (Tabla 33).

La edad media de los pacientes oncológicos neutropénicos que murieron a causa de la infección fue de  $59.25 \pm 9.36$  años con un rango que oscilaba entre 46 y 68 años, mientras que los que no murieron a causa de la infección eran significativamente más jóvenes con una edad media de  $44.90 \pm 13.41$  años con un rango de 23 a 65 años ( $p = 0.044$ ). Del total de los 4 exitus debidos a la infección, 2 (50%) se produjeron en varones y 2 (50%) en mujeres, mientras que de los 39 episodios de bacteriemia que no murieron a causa de la infección 14 (35.9%) eran varones y 25 (64.1%) eran mujeres y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Los pacientes hematológicos neutropénicos que murieron a causa de la bacteriemia no sufrieron ninguna infección en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia y sólo en una (25%) ocasión habían recibido antibióticos en los 15 días previos al desarrollo de la bacteriemia. No hubo diferencias significativas con el grupo de pacientes que no murieron a causa de la bacteriemia.

Los pacientes que murieron a causa de la infección tenían una estancia hospitalaria previa al desarrollo de la bacteriemia de  $27.50 \pm 31.88$  días de media con un rango que oscilaba entre 3 y 70 días. No hubo diferencias significativas con la estancia previa de los pacientes neutropénicos que no murieron a causa de la infección y fue de  $12.00 \pm 15.12$  días con un rango entre 1 y 79 días.

#### **2.4.1.1.-Enfermedades de base.**

Las neoplasias que padecían los pacientes neutropénicos que murieron a causa de la infección fueron: 2 (50%) linfomas no Hodgkin, 1 (25%) neoplasias de mama y 1 (25%) neoplasia ginecológica.

Las neoplasias de los pacientes neutropénicos que no murieron por la bacteriemia fueron: 12 (30.8%) neoplasias de mama, 11 (28.2%) neoplasias ginecológicas, 4 (10.2%) linfomas no Hodgkin, 4 (10.2%) sarcomas, 3 (7.7%) neoplasias pulmonares, 2 (5.1%) tumores del tejido neuroectodérmico, 1 (2.6%) neoplasia de la piel, 1 (2.6%) una neoplasia de parótida y 1 (2.6%) enfermedad de Hodgkin (Tabla 34).

Además de estos procesos, algunos pacientes también sufrían otras enfermedades de base. De los pacientes neutropénicos que no murieron por la bacteriemia 2 (5.1%) sufrían SIDA, 1 (2.6%) una vasculopatía, 1 (2.6%) una uropatía y 1 (2.6%) insuficiencia renal. Ninguno de los pacientes neutropénicos que murieron por la infección tenía otra enfermedad de base que no fuese su proceso neoplásico (Tabla 33).

#### **2.4.1.2.-Tipo de microorganismos.**

Del total de los 4 episodios de bacteriemia en que se produjo la muerte debida a la infección en pacientes neutropénicos, el 100% (4 de 4) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram negativos (Tabla 33).

Del total de los 39 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos en que no se produjo la muerte debida a la infección, el 46.2% (18 de 39) de los episodios fueron debidos a microorganismos Gram positivos, el 33.3% (13 de 39) a microorganismos Gram negativos, el 7.7% (3 de 39) fueron debidos a levaduras, el 7.7% (3 de 39) a bacteriemias polimicrobianas y el 5.1% (2 de 39) a microorganismos anaerobios.

En los pacientes oncológicos neutropénicos, el exitus debido a la infección se asoció a la bacteriemia por microorganismos Gram negativos ( $p=0.019$ ). Las bacteriemias por anaerobios, hongos, Gram positivos y las polimicrobianas no se asociaron con una mayor mortalidad.

#### **2.4.1.3.-Focalidad infecciosa.**

Se determinó la focalidad infecciosa en 2 (50%) de los 4 pacientes neutropénicos que murieron a causa de la bacteriemia y en 17 (43.6%) de los 39 episodios de bacteriemia en que no se produjo el exitus (Tabla 33).

De los 2 episodios de bacteriemia en que se determinó la focalidad infecciosa y en los que se produjo el exitus debido a la infección, en las 2 ocasiones (100%) la focalidad fue respiratoria.

De los 17 episodios de bacteriemia en que se determinó la focalidad infecciosa y en los que no se produjo el exitus a causa de la infección, en 2 (5.1%) ocasiones la focalidad fue respiratoria, en 9 (23.1%) fue localizada en el catéter, en 1 (2.6%) cutáneomucosa, en 2 (5.1%) urinaria, en 1 (2.6%) abdominal, en 1 (2.6%) genital y en 1 (2.6%) osteoarticular.

El exitus relacionado con la bacteriemia se asoció significativamente con la presencia de focalidad respiratoria ( $p=0.037$ ). El resto de focalidades infecciosas no se asociaron con una mayor mortalidad.

De los 4 episodios en que se produjo el exitus relacionado con la infección en pacientes neutropénicos, en los 4 (100%) los pacientes se encontraban en una situación clínica crítica. De los 39 episodios en que no se produjo la muerte, 1 (2.6%) se encontraba en una situación clínica crítica, 7 (17.9%) en situación clínica mala, 27 (69.2%) en situación clínica regular y 4 (10.3%) en situación clínica estable.

#### **2.4.2.-Análisis multivariante.**

Se ajustó un modelo de regresión logística para aislar el efecto de los factores que influían en la mortalidad de los pacientes hematológicos neutropénicos. La magnitud del efecto se calculó mediante la Odds Ratio ajustada y su intervalo de confianza al 95%. El método utilizado fue una regresión por pasos (Forward stepwise method) mediante evaluación de la razón de máxima verosimilitud (Likelihood ratio). Para ello se introdujeron en el modelo todas aquellas variables que en el análisis univariante obtuvieron un nivel de significación de la chi cuadrado menor de 0.05 ( $p<0.05$ ). Las variables introducidas en el modelo de

regresión logística fueron: presencia de focalidad sin especificar el tipo de focalidad infecciosa, presencia de focalidad respiratoria y tratamiento inadecuado.

Los factores incluidos por el modelo de regresión logística que mostraron tener un efecto aislado sobre la mortalidad fueron la presencia de focalidad respiratoria (Odds ratio de 22.99, intervalo de confianza al 95% que oscilaba entre 1.38 y 383.81) y el tratamiento inadecuado (Odds ratio de 11.11, intervalo de confianza entre 0.75 y 164.93) (Tabla 35).

TABLA 33. ANALISIS UNIVARIANTE DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS.

	EXITUS*		p
	SI (n=4)	NO (n=39)	
<b>SEXO: Varon</b>	2 (50%)	14 (35.9%)	0.478
<b>Mujer</b>	2 (50%)	25 (64.1%)	
<b>EDAD: Media</b>	59.25 ± 9.36	44.90 ± 13.41	0.044
<b>Rango</b>	(46-68)	(23-65)	
<b>INFECCIONES PREVIAS</b>	-	14 (35.9%)	0.192
<b>ANTIBIOTICOS PREVIOS</b>	1 (25%)	15 (38.5%)	0.521
<b>WINSTON</b>			
Crítica	4 (100%)	1 (2.6%)	<0.001
Mala	-	7 (17.9%)	0.477
Regular	-	27 (69.2%)	0.015
Estable	-	4 (10.3%)	0.666
<b>ESTANCIA PREVIA</b>	27.50 ± 31.88 (3-70)	12.00 ± 15.12 (1-79)	0.404
<b>ENFERMEDADES DE BASE</b>			
Vasculopatía	-	1 (2.6%)	0.907
Uropatía	-	1 (2.6%)	0.907
Insuficiencia renal	-	1 (2.6%)	0.907
SIDA	-	2 (5.1%)	0.821
<b>FOCALIDAD</b>	2 (50%)	17 (43.6%)	0.602
Respiratoria	2 (50%)	2 (5.1%)	0.037
Catéter	-	9 (23.1%)	0.376
Cutáneomucosa	-	1 (2.6%)	0.907
Urinaria	-	2 (5.1%)	0.820
Abdominal	-	1 (2.6%)	0.907
Genital	-	1 (2.6%)	0.907
Osteoarticular	-	1 (2.6%)	0.907
Desconocida	2 (50%)	22 (56.4%)	0.602
<b>TIPO MICROORGANISMOS</b>			
Anaerobios	-	2 (5.1%)	0.821
Hongos	-	3 (7.7%)	0.740
Gram negativos	4 (100%)	13 (33.3%)	0.019
Gram positivos	-	18 (46.2%)	0.102
Polimicrobianas	-	3 (7.7%)	0.740
<b>TRATAMIENTO ADECUADO</b>	2 (50%)	35 (89.7%)	0.087

\* Exitus relacionado con la infección.

**TABLA 34. TIPO DE NEOPLASIAS DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS RELACIONADO CON EL EXITUS DEBIDO A LA INFECCION.**

NEOPLASIA	EXITUS*	
	SI (n = 4)	NO (n = 39)
MAMA	1 (25%)	12 (30.8%)
LINFOMA NO HODGKIN	2 (50%)	4 (10.2%)
GINECOLOGICA	1 (25%)	11 (28.2%)
SARCOMA	-	4 (10.2%)
PULMONAR	-	3 (7.7%)
COLON	-	-
NEUROECTODERMICO	-	2 (5.1%)
PIEL	-	1 (2.6%)
GASTRICA	-	-
LARINGE	-	-
PAROTIDA	-	1 (2.6%)
HIPERNEFROMA	-	-
HODGKIN	-	1 (2.6%)
CAVUM	-	-
MERKELOMA	-	-
OTROS	-	-

\* Exitus relacionado con la infección.

**TABLA 35. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LA MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCION EN PACIENTES ONCOLOGICOS NEUTROPENICOS.**

FACTOR	Número (%)	Odds ratio	IC 95%
FOCALIDAD RESPIRATORIA	2 (50%)	22.99	1.38-383.81
TRATAMIENTO INADECUADO	2 (50%)	11.11	0.75-164.93



### **3.-ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS PACIENTES NEUTROPENICOS HEMATOLOGICOS Y ONCOLOGICOS.**

#### **3.1.-Descripción de los pacientes neutropénicos.**

Durante el período de estudio se registraron un total de 169 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos, de los que 126 (74.6%) ocurrieron en pacientes hematológicos y 43 (25.4%) en pacientes oncológicos (Figura 4).

La edad media de los pacientes neutropénicos hematológicos fue de  $47.89 \pm 17.01$  años (rango entre 17 y 93) y la de los pacientes neutropénicos oncológicos fue de  $46.23 \pm 13.67$  años (rango entre 23 y 68) (Tabla 36).

De los 126 episodios de bacteriemia ocurridos en pacientes neutropénicos hematológicos, 58 (46%) ocurrieron en varones y 68 (54%) en mujeres, y de los 43 episodios producidos en pacientes neutropénicos oncológicos, 16 (37.2%) ocurrieron en varones y 27 (62.8%) en mujeres.

En 22 episodios (17.5%) los pacientes hematológicos sufrieron una infección en los 15 días previos, frente a los 14 (32.6%) episodios en pacientes oncológicos ( $p=0.043$ ). También en 22 ocasiones (17.5%) los pacientes hematológicos recibieron antibioterapia previa, mientras que los pacientes oncológicos la recibieron en 16 (37.2%) ocasiones ( $p=0.009$ ).

#### **3.1.1.-Enfermedades de base.**

Independientemente del proceso hematológicos o neoplásico, algunos

pacientes sufrían otras enfermedades de base (no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos) (Tabla 36).

Las enfermedades de base de los pacientes neutropénicos hematológicos fueron: diabetes mellitus 1 caso (0.8%) y cardiopatía 1 caso (0.8%). En los pacientes neutropénicos oncológicos fueron: SIDA 2 casos (4.7%), uropatía 1 caso (2.3%), insuficiencia renal 1 caso (2.3%) y vasculopatía 1 caso (2.3%).

### **3.1.2.-Factores predisponentes.**

De los factores predisponentes estudiados se encontraron diferencias en: un mayor número de pacientes oncológicos portadores de sonda nasogástrica ( $p=0.015$ ) y un mayor número de pacientes hematológicos que recibían tratamiento inmunosupresor o quimioterapia ( $p<0.001$ ). El resto de los factores predisponentes no fueron significativamente más frecuentes en un grupo que en el otro (Tabla 36).

### **3.1.3.-Tipo de microorganismos.**

En los pacientes hematológicos neutropénicos los microorganismos Gram positivos fueron responsables de un mayor número de bacteriemias que en los pacientes oncológicos neutropénicos ( $p=0.017$ ) y los microorganismos Gram negativos ocasionaron más bacteriemias en los pacientes oncológicos que en los hematológicos ( $p<0.001$ ) (Figura 21). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el número de bacteriemias producidas por hongos, anaerobios y las polimicrobianas (Tabla 37).

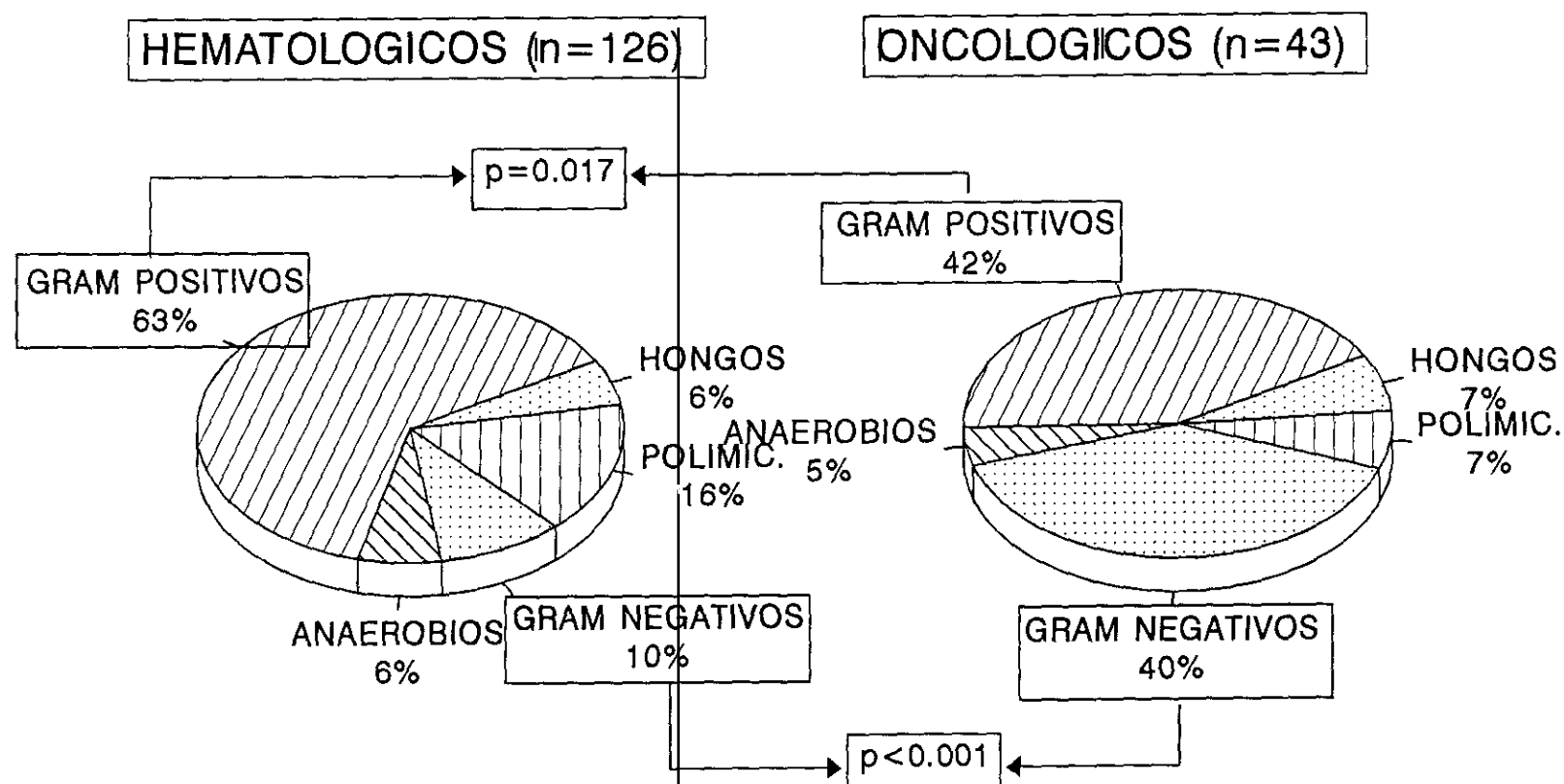


Figura 21. Microorganismos en pacientes neutropénicos.

#### 3.1.4.-Focalidad.

Se pudo determinar la presencia de focalidad infecciosa en 52 (41.3%) episodios de bacteriemia en pacientes hematológicos neutropénicos y en 19 (44.2%) episodios ocurridos en pacientes oncológicos neutropénicos (Figura 22).

Las únicas diferencias significativas que se encontraron entre ambos grupos fueron un mayor número de infecciones localizadas en el catéter en los pacientes oncológicos ( $p=0.024$ ) y un mayor número de infecciones cutáneomucosas en pacientes hematológicos ( $p=0.010$ ) (Tabla 36).

#### 3.1.5.-Antibioterapia.

Los pacientes neutropénicos hematológicos recibieron con más frecuencia aminoglucósidos ( $p<0.001$ ), glicopéptidos ( $p<0.001$ ) y quinolonas ( $p=0.036$ ), mientras que los pacientes oncológicos recibieron con más frecuencia imipenem ( $p<0.001$ ). El 91.3% (115 de 126) de los pacientes neutropénicos hematológicos recibieron tratamiento antibiótico adecuado, mientras que los pacientes oncológicos neutropénicos lo recibieron en el 86% (37 de 43) de los casos (Tabla 36).

#### 3.1.6.-Evolución.

Un total de 21 (16.7%) pacientes hematológicos neutropénicos y 6 (14%) pacientes oncológicos neutropénicos murieron durante el ingreso en que se produjo la bacteriemia (Figura 23). No se encontraron diferencias significativas en el número de exitus relacionados con la infección ni en el número de exitus debido a la enfermedad de base (Tabla 36).

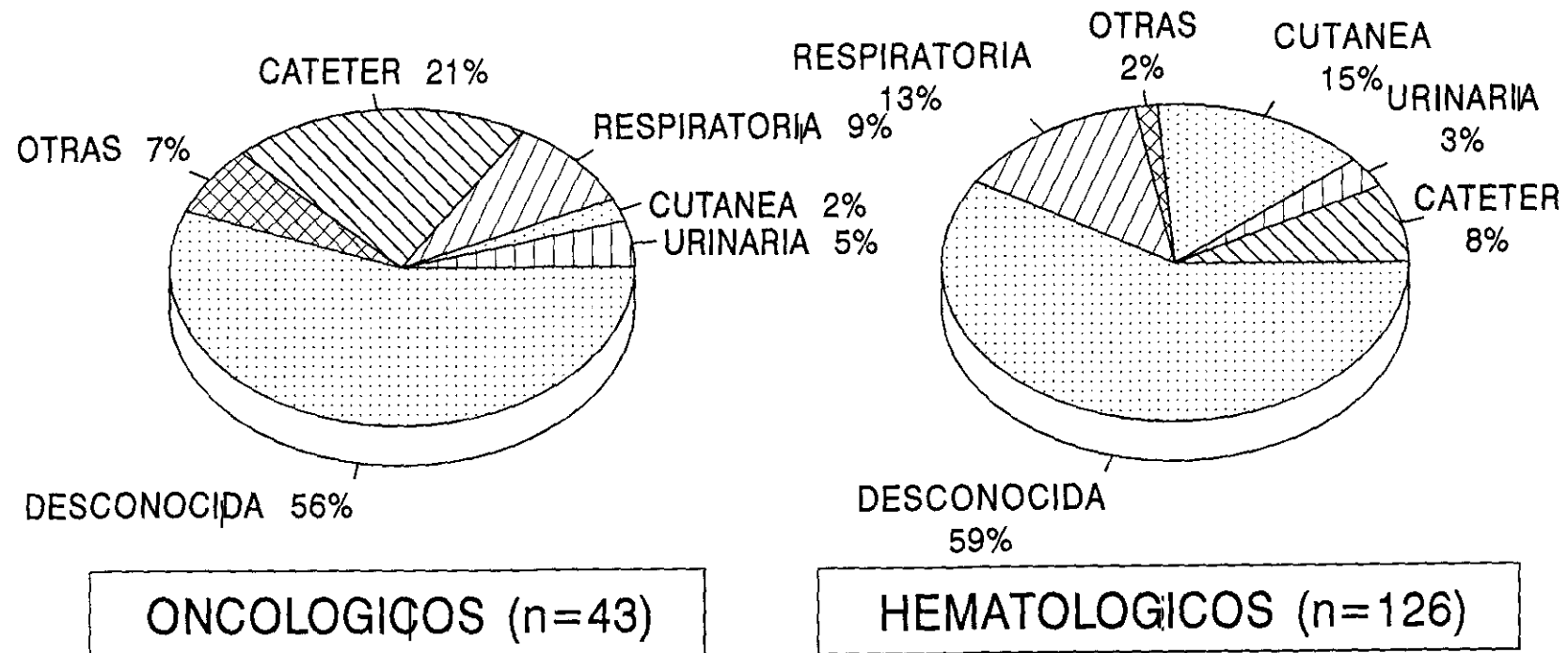


Figura 22. Focalidad infecciosa en pacientes neutropénicos.

### **3.2.-Estudio comparativo de la mortalidad relacionada con la infección en los pacientes neutropénicos hematológicos y oncológicos.**

En 12 pacientes hematológicos neutropénicos (9.5% del total de pacientes hematológicos neutropénicos y 57.1% del total de exitus en pacientes neutropénicos) y 4 pacientes oncológicos neutropénicos (9.3% del total de pacientes oncológicos neutropénicos y 66.7% del total de exitus en pacientes neutropénicos) se produjo el exitus relacionado con la infección (Figura 23). La edad media de los pacientes hematológicos fue de  $66.00 \pm 14.06$  años (rango entre 32 y 93 años) y no fue estadísticamente diferente de la edad media de los pacientes oncológicos que fue de  $59.25 \pm 9.36$  años (rango entre 46 y 68 años). De los 12 pacientes hematológicos 5 (41.7%) eran varones y 7 (58.3%) mujeres, y de los 4 pacientes oncológicos 2 (50%) eran varones y 2 (50%) mujeres.

No hubo diferencias significativas en el número de pacientes con infecciones previas ni en el número de pacientes que recibieron antibioterapia previa. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las diferentes enfermedades de base ni en la presencia de focalidad infecciosa.

Sólo se encontraron diferencias significativas en el número de episodios de bacteriemia producidos por microorganismos Gram negativos: de los 4 exitus producidos en los pacientes oncológicos, los 4 (100%) fueron debidos a microorganismos Gram negativos, mientras que de los 12 exitus producidos en pacientes hematológicos, 4 (33.3%) fueron causados por Gram negativos ( $p=0.038$ ) (Tabla 38). Sin embargo, en 4 (33.3%) de las 12 bacteriemias producidas por microorganismos Gram negativos en pacientes hematológicos neutropénicos y en 4 (23.5%) de las 17 bacteriemias por Gram negativos en los

pacientes oncológicos neutropénicos se produjo el exitus (Figura 24) y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 39).

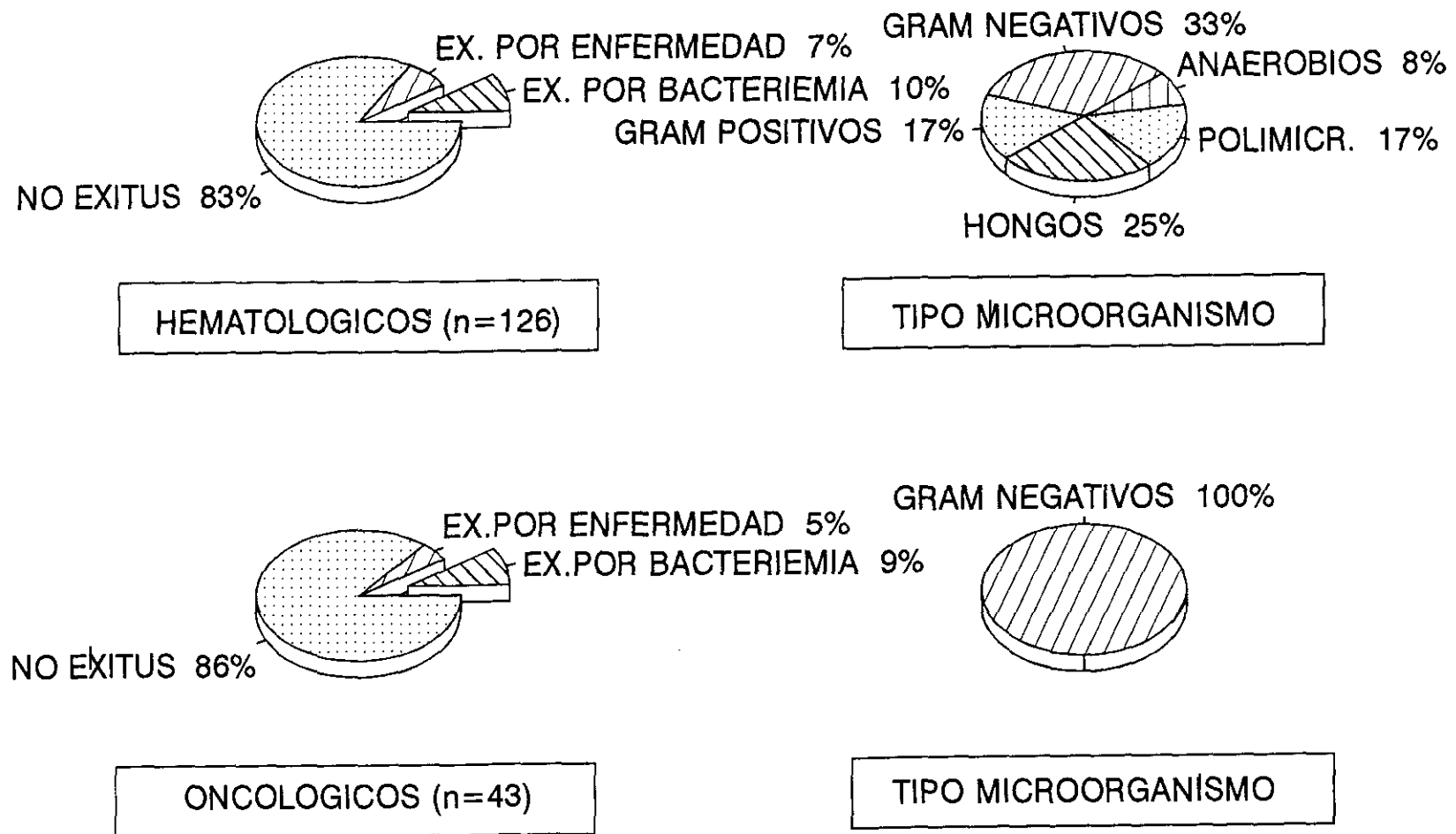


Figura 23. Exitus debido a bacteriemia y tipo de microorganismo en pacientes neutropénicos.



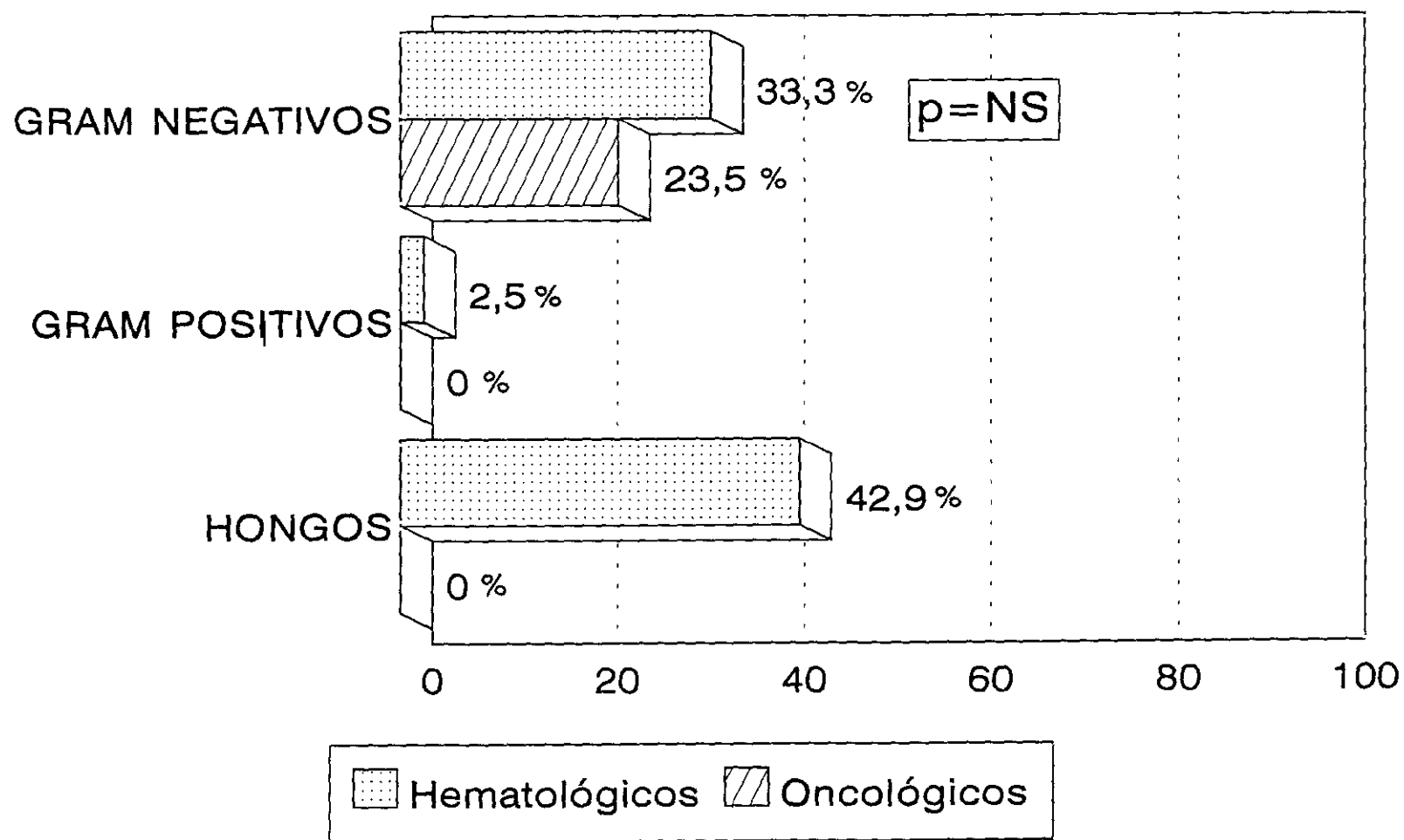


Figura 24. Exitus según tipo de microorganismo en pacientes neutropénicos.

TABLA 36. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES NEUTROPENICOS HEMATOLOGICOS Y ONCOLOGICOS

	HEMATOLOGIA (n = 126)	ONCOLOGIA (n = 43)	p
<b>SEXO:</b> Varon Mujer	58 (46%) 68 (54%)	16 (37.2%) 27 (62.8%)	0.312
<b>EDAD:</b> Media Rango	47.89 ± 17.01 (17-93)	46.23 ± 13.67 (23-68)	0.562
<b>INFECCIONES PREVIAS</b>	22 (17.5%)	14 (32.6%)	<b>0.043</b>
<b>Nº INFECCIONES PREVIAS</b>	0.30 ± 0.78	0.51 ± 1.03	0.227
<b>ANTIBIOTICOS PREVIOS</b>	22 (17.5%)	16 (37.2%)	<b>0.009</b>
<b>FACTORES PREDISPONETES</b>			
Vías	112 (88.9%)	39 (90.7%)	0.497
Sonda vesical	4 (3.2%)	2 (4.7%)	0.478
Sonda nasogástrica	-	3 (7%)	<b>0.016</b>
Intubación	-	1 (2.3%)	0.254
Corticoides	11 (8.7%)	6 (14%)	0.239
Tto.inmunosupresor	98 (77.8%)	17 (39.5%)	<b>&lt;0.001</b>
Trasfusiones	47 (37.3%)	22 (51.2%)	0.112
Escaras	1 (0.8%)	-	0.745
Cirugia	3 (2.4%)	-	0.412
UCI	-	1 (2.3%)	0.254
<b>WINSTON</b>			
Crítica	10 (7.9%)	5 (11.6%)	0.323
Mala	17 (13.5%)	7 (16.3%)	0.651
Regular	97 (77%)	27 (62.8%)	0.069
Estable	2 (1.6%)	4 (9.3%)	<b>0.037</b>
<b>EXITUS</b>			
Por bacteriemia	21 (16.7%)	6 (14%)	0.671
Por enfermedad	12 (9.5%)	4 (9.3%)	0.616
	9 (7.1%)	2 (4.7%)	0.436
<b>ESTANCIA TOTAL</b>	42.20 ± 33.70 (2-170)	29.02 ± 21.62 (3-110)	<b>0.004</b>
<b>ESTANCIA PREVIA</b>	17.62 ± 14.78 (1-90)	13.44 ± 17.32 (1-79)	0.128

<b>ENFERMEDADES DE BASE</b>	1 (0.8%)	-	0.745
Diabetes	1 (0.8%)	-	0.745
Cardiopatía	-	1 (2.3%)	0.254
Vasculopatía	-	1 (2.3%)	0.254
Uropatía	-	1 (2.3%)	0.254
Insuficiencia renal	-	2 (4.7%)	0.064
<b>SIDA</b>			
<b>NUMERO ENFERMEDADES</b>	1.04 ± 0.23	1.14 ± 0.41	0.138
<b>FOCALIDAD</b>	52 (41.3%)	19 (44.2%)	0.738
Respiratoria	17 (13.5%)	4 (9.3%)	0.460
Catéter	10 (7.9%)	9 (20.9%)	0.024
Cutánea	19 (15.1%)	1 (2.3%)	0.010
Urinaria	4 (3.2%)	2 (4.7%)	0.478
Abdominal	2 (1.6%)	1 (2.3%)	0.588
Genital	-	1 (2.3%)	0.254
Osteoarticular	-	1 (2.3%)	0.254
Desconocida	74 (58.7%)	24 (55.8%)	0.738
<b>ANTIBIOTICOS</b>			
Betalactámicos	81 (64.3%)	25 (58.1%)	0.473
Aminoglucósidos	74 (58.7%)	6 (14%)	<0.001
Quinolonas	37 (29.1%)	6 (14%)	0.036
Glicopéptidos	110 (87.3%)	20 (46.5%)	<0.001
Macrólidos	1 (0.8%)	-	0.745
Imipenem	6 (4.8%)	11 (25.6%)	<0.001
Anaerobicidas	7 (5.6%)	-	0.122
Anfotericina B	22 (17.5%)	4 (9.3%)	0.180
<b>TRATAMIENTO ADECUADO</b>	115 (91.3%)	37 (86%)	0.239

TABLA 37. TIPO DE MICROORGANISMOS EN PACIENTES NEUTROPENICOS HEMATOLOGICOS Y ONCOLOGICOS.

	HEMATOLOGIA (n = 126)	ONCOLOGIA (n = 43)	p
<b>GRAM POSITIVOS</b>	79 (62.7%)	18 (41.9%)	0.017
- <i>Staphylococcus coagulasa neg.</i>	54 (42.8%)	10 (23.3%)	0.022
- <i>Staphylococcus aureus</i>	4 (3.1%)	1 (2.3%)	0.604
- <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	12 (9.5%)	2 (4.6%)	0.257
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.5%)	-	0.555
- <i>Enterococcus</i> spp.	2 (1.5%)	1 (2.3%)	0.588
- <i>Corynebacterium</i> spp.	2 (1.5%)	2 (4.6%)	0.268
- <i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	2 (1.5%)	-	0.555
- <i>Micrococcus</i> spp.	1 (0.8%)	-	0.745
- <i>Streptococcus</i> grupo D	-	1 (2.3%)	0.254
- <i>Streptococcus agalactiae</i>	-	1 (2.3%)	0.254
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	12 (9.5%)	17 (39.5%)	<0.001
- <i>Escherichia coli</i>	5 (3.9%)	6 (13.9%)	0.032
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2.3%)	4 (9.3%)	0.070
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0.8%)	3 (7%)	0.051
-BGNNF*	2 (1.6%)	1 (2.3%)	0.588
- <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1 (0.8%)	-	0.745
- <i>Enterobacter cloacae</i>	-	1 (2.3%)	0.254
- <i>Serratia marcescens</i>	-	2 (4.6%)	0.063
<b>ANAEROBIOS</b>	8 (6.3%)	2 (4.6%)	0.510
- <i>Fusobacterium</i> spp.	5 (3.9%)	1 (2.3%)	0.521
- <i>Bacteroides fragilis</i>	2 (1.5%)	-	0.555
- <i>Capnocytophaga</i> spp.	1 (0.8%)	-	0.745
- <i>Leptotrichia bucalis</i>	-	1 (2.3%)	0.254
<b>HONGOS</b>	7 (5.5%)	3 (7%)	0.490
- <i>Candida albicans</i>	2 (1.5%)	-	0.555
- <i>Candida parapsilosis</i>	1 (0.8%)	2 (4.6%)	0.159
- <i>Candida glabrata</i>	1 (0.8%)	-	0.745
- <i>Candida krusei</i>	1 (0.8%)	-	0.745
- <i>Candida</i> spp.	1 (0.8%)	-	0.745
- <i>Candida paratropicalis</i>	-	1 (2.3%)	0.254
-Hongo filamentoso	1 (0.8%)	-	0.745
<b>POLIMICROBIANAS</b>	20 (15.8%)	3 (7%)	0.142

\* Bacilo Gram negativo no fermentador.

**TABLA 38. ETIOLOGIA DE LAS BACTERIEMIAS RELACIONADAS CON EL EXITUS EN PACIENTES NEUTROPENICOS HEMATOLOGICOS Y ONCOLOGICOS.**

	PACIENTES HEMATOLOGICOS	PACIENTES ONCOLOGICOS	<i>p</i>
<b>EXITUS*</b>	<b>12/126 (9.5%)</b>	<b>4/43 (9.3%)</b>	<b>0.616</b>
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	<b>4 (33.3%)</b>	<b>4 (100%)</b>	<b>0.038</b>
- <i>E. coli</i>	2 (50%)	1 (25%)	0.500
- <i>K. pneumoniae</i>	1 (25%)	1 (25%)	0.785
- <i>P. aeruginosa</i>	1 (25%)	2 (50%)	0.500
<b>GRAM POSITIVOS</b>	<b>2 (16.7%)</b>	<b>-</b>	<b>0.550</b>
- <i>S. coagulasa neg.</i>	1 (50%)	-	-
- <i>Enterococcus spp.</i>	1 (50%)	-	-
<b>ANAEROBIOS</b>	<b>1 (8.3%)</b>	<b>-</b>	<b>0.750</b>
- <i>Fusobacterium spp.</i>	1 (100%)	-	-
<b>HONGOS</b>	<b>3 (25%)</b>	<b>-</b>	<b>0.392</b>
- <i>Candida albicans</i>	1 (33.3%)	-	-
- <i>Candida krusei</i>	1 (33.3%)	-	-
-Hongo filamentoso	1 (33.3%)	-	-
<b>POLIMICROBIANAS</b>	<b>2 (16.7%)</b>	<b>-</b>	<b>0.550</b>

\* Exitus relacionado con la infección.

**TABLA 39. NUMERO DE EXITUS RELACIONADOS CON LA BACTERIEMIA SEGUN MICROORGANISMO EN PACIENTES NEUTROPENICOS HEMATOLOGICOS Y ONCOLOGICOS.**

	PACIENTES HEMATOLOGICOS	PACIENTES ONCOLOGICOS	<i>p</i>
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	4/12 (33.3%)	4/17 (23.5%)	0.432
- <i>E. coli</i>	2/5 (40%)	1/6 (16.7%)	0.424
- <i>K. pneumoniae</i>	1/1 (100%)	1/3 (33.3%)	0.500
- <i>P. aeruginosa</i>	1/3 (33.3%)	2/4 (50%)	0.628
<b>GRAM POSITIVOS</b>	2/79 (2.5%)	-	0.661
- <i>S. coagulasa neg.</i>	1/54 (1.9%)	-	0.843
- <i>Enterococcus spp.</i>	1/2 (50%)	-	0.666
<b>ANAEROBIOS</b>	1/8 (12.5%)	-	0.800
- <i>Fusobacterium spp.</i>	1/5 (20%)	-	0.833
<b>HONGOS</b>	3/7 (42.9%)	-	0.291
- <i>Candida albicans</i>	1/2 (50%)	-	-
- <i>Candida krusei</i>	1/1 (100%)	-	-
-Hongo filamentoso	1/1 (100%)	-	-
<b>POLIMICROBIANAS</b>	2/20 (10%)	-	0.751

#### 4.-ESTUDIO DE COLONIZACION EN PACIENTES HEMATOLOGICOS NEUTROPENICOS. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE VANCOMICINA, NORFLOXACINA Y FLUCONAZOL VERSUS NORFLOXACINA Y FLUCONAZOL COMO PAUTAS DE DESCONTAMINACION INTESTINAL SELECTIVA.

Durante el período de un año (Enero-Diciembre 1993) un total de 48 pacientes neutropénicos sin fiebre y sin haber recibido antibióticos en los últimos 14 días fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos para recibir dos pautas de descontaminación intestinal selectiva. La pauta A consistió en la administración oral de un antibiótico activo frente a microorganismos Gram positivos (vancomicina), un antibiótico activo frente a microorganismos Gram negativos (norfloxacina) y un antifúngico (fluconazol); la pauta B consistió en la administración oral de norfloxacina y fluconazol.

##### 4.1.-Pauta A (VNF).

De los 24 pacientes que recibieron esta pauta, 9 (37.5%) eran varones y 15 (62.5%) mujeres. La edad media de los pacientes fue de  $44.96 \pm 15.12$  años. Las enfermedades de base más frecuentes de los pacientes incluidos en este grupo fueron las leucemias agudas 13 (54.2%) (Tabla 40). La mitad de los pacientes fueron sometidos a

**TABLA 40. ENFERMEDADES DE BASE**

	Nº	%
LAM	7	29.2
LAL	6	25
LNH	4	16.7
MM	4	16.7
EH	3	12.5

LAM: Leucemia Aguda Mieloide. LAL: Leucemia Aguda Linfoide. LNH: Linfoma no Hodgkin. MM: Mieloma múltiple. EH: Enfermedad de Hodgkin.

trasplante de médula ósea (TMO).

La duración media de la neutropenia fue de  $15.46 \pm 11.09$  días. Durante el episodio de neutropenia, 15 pacientes (62.5%) tuvieron fiebre (temperatura axilar mayor de  $38^{\circ}\text{C}$  ó dos tomas consecutivas mayores de  $37.5^{\circ}\text{C}$  no relacionadas con la infusión de hemoderivados) y sólo en 6 pacientes (40%) se pudo evidenciar la presencia de un foco infeccioso responsable de la fiebre: 2 infecciones del catéter, 1 celulitis escrotal, 1 sinusitis maxilar, 1 infección urinaria y 1 infección del tracto respiratorio inferior. Debido a la aparición del proceso febril se instauró antibioterapia empírica con ceftazidima, amikacina y vancomicina por vía parenteral en 13 pacientes (86.7%); los otros dos pacientes (13.3%) recibieron otro tipo de antibioterapia empírica (imipenem-vancomicina y ciprofloxacina-vancomicina). En 7 pacientes (46.7%) la fiebre persistía al 5º día de iniciada la antibioterapia empírica, por lo que fue necesario añadir anfotericina B.

Tres pacientes (20%) de los 15 que hicieron fiebre desarrollaron un episodio de bacteriemia. Los microorganismos implicados fueron 2 *Staphylococcus* coagulasa negativos y 1 hongo filamentoso.

Los motivos de suspensión de la pauta de descontaminación intestinal selectiva fueron la desaparición de la neutropenia en 22 pacientes (91.7%), imposibilidad de deglución por intensa mucositis en 1 paciente (4.2%) y exitus en otro paciente (4.2%).



#### **4.1.1.-Colonización.**

##### **4.1.1.1.-Nariz.**

Antes de empezar la pauta de profilaxis, el 95.8% de los pacientes (23/24) tenían microorganismos Gram positivos en la nariz y ninguno tenía microorganismos Gram negativos ni levaduras. Durante todo el episodio de neutropenia ningún paciente se colonizó por Gram negativos ni por levaduras y la tasa de colonización por Gram positivos fue disminuyendo; así, en el día 3 el 77.3% de los pacientes (17/22) portaban Gram positivos en la nariz, el 57.1% (8/14) en el día 7 y el 75% (3/4) en el día 14 (Figura 25). No apareció ningún microorganismo resistente a los antimicrobianos administrados.

##### **4.1.1.2.-Faringe.**

El 95.8% de los pacientes (23/24) tenían Gram positivos en la faringe al empezar la pauta de profilaxis, el 8.3% (2/24) tenían Gram negativos y el 4.2% (1/24) levaduras. En el día 3 el 31.8% de los pacientes (7/22) tenían Gram positivos y ninguno Gram negativos ni levaduras. En el día 7 el 21.4% (3/14) tenían Gram positivos, el 7.1% (1/14) Gram negativos y ninguno levaduras. En el día 14 ningún paciente estaba colonizado por Gram positivos, Gram negativos ni levaduras (Figura 26). Ningún paciente se colonizó por Gram negativos resistentes a norfloxacin, pero sí se seleccionaron Gram positivos resistentes a vancomicina; en el día 3 el 28.5% de los microorganismos Gram positivos (2/7) eran resistentes a vancomicina y en el día 7 el 33.3% (1/3) también eran resistentes a vancomicina (Figura 27).

#### **4.1.1.3.-Axila.**

La colonización de la axila por Gram positivos se mantuvo más o menos constante durante todo el episodio de neutropenia: el día 0 el 79.2% de los pacientes (19/24) tenían Gram positivos, el día 3 el 63.6% (14/22), el día 7 el 64.3% (9/14) y el día 14 el 75% (3/4). El 8.3% de los pacientes (2/24) estaban colonizados por Gram negativos en el día 0 y el 4.5% (1/22) en el día 3 (Figura 28). Ningún paciente estaba colonizado por levaduras ni por bacterias resistentes a los antibióticos administrados.

#### **4.1.1.4.-Heces.**

En el día 0 el 95.8% de los pacientes (23/24) tenían Gram positivos en las heces, de los que el 13% (3/23) eran resistentes a vancomicina. En el día 3 el 31.8% (7/22) tenían Gram positivos y de ellos el 71.4% (5/7) eran resistentes a vancomicina. En el día 7 sólo 1 paciente (7.7%) tenía Gram positivos en las heces y además eran resistentes a vancomicina. En el día 14 también quedaba 1 paciente (25%) con Gram positivos en las heces y también eran resistentes a vancomicina. La tasa de colonización por Gram negativos también fue disminuyendo. El día 0 el 87.5% de los pacientes (21/24) tenían Gram negativos, de los que el 28.5% (6/21) eran resistentes a norfloxacin. El día 3 el 25% (5/20) tenían Gram negativos y de ellos el 60% (3/5) eran resistentes a norfloxacin. El día 7 el 7.7% (1/13) tenían Gram negativos que además eran resistentes a norfloxacin. El día 14 el 25% (1/4) tenían Gram negativos que también eran resistentes a norfloxacin (Figuras 29 y 30). La tasa de colonización por levaduras fue aumentando a medida que iba disminuyendo la tasa de colonización por Gram positivos y Gram negativos. En el día 0 el 25% (6/24) portaban levaduras en las heces, en el día 3 el 75% (15/20),

en el día 7 el 100% (13/13) y en el día 14 el 100% (4/4).

#### 4.2.-Pauta B (NF).

De los 24 pacientes que recibieron esta pauta, 12 (50%) eran varones y 12 (50%) mujeres. La edad media de los pacientes fue de  $44.21 \pm 14.90$  años. Las enfermedades de base más frecuentes de los pacientes incluidos en este grupo fueron los linfomas 12 (50%) (Tabla 41). Ocho pacientes (33.3%) fueron sometidos a trasplante de médula ósea (TMO).

**TABLA 41. ENFERMEDADES DE BASE**

	Nº	%
LAM	8	33.3
LNH	8	33.3
EH	4	16.7
LAL	2	8.3
MM	2	8.3

LAM: Leucemia Aguda Mieloide. LAL: Leucemia Aguda Linfoide. LNH: Linfoma no Hodgkin. MM: Mieloma múltiple. EH: Enfermedad de Hodgkin.

La duración media de la neutropenia fue de  $14.42 \pm 12.44$  días. Durante el episodio de neutropenia, 17 pacientes (70.8%) tuvieron fiebre y sólo en 5 pacientes (29.4%) se pudo evidenciar la presencia de un foco infeccioso responsable de la fiebre: 2 mucositis, 2 focos perineales y 1 faringitis. Debido a la aparición del proceso febril se instauró antibioterapia empírica con ceftazidima, amikacina y vancomicina por vía parenteral en 12 pacientes (70.6%); los otros 5 pacientes (29.4%) recibieron otro tipo de antibioterapia empírica (imipenem-vancomicina y ciprofloxacina-vancomicina). En 4 pacientes (23.5%) la fiebre persistía al 5º día de iniciada la antibioterapia empírica, por lo que fue necesario añadir anfotericina B.

Seis pacientes (35.3%) de los 17 que hicieron fiebre desarrollaron un episodio de bacteriemia. Los microorganismos implicados fueron 2 *Staphylococcus* coagulasa negativos, 2 *Streptococcus viridans*, 1 *Pseudomonas aeruginosa* y 1 *Torulopsis glabrata*.

Los motivos de suspensión de la pauta de descontaminación intestinal selectiva fueron la desaparición de la neutropenia en 23 pacientes (95.8%) y exitus en otro paciente (4.2%).

#### 4.2.1.-Colonización.

##### 4.2.1.1.-Nariz.

Ningún paciente se colonizó por Gram negativos ni por levaduras durante todo el episodio de neutropenia. La tasa de colonización por Gram positivos fue disminuyendo desde el 100% (24/24) en el día 0, 81.8% (18/22) en el día 3, 61.5% (8/13) en el día 7, hasta el 20% (1/5) en el día 14 (Figura 25). Tampoco se seleccionaron microorganismos resistentes a los antibióticos administrados.

##### 4.2.1.2.-Faringe.

En el día 0 el 100% de los pacientes (24/24) tenían Gram positivos en la faringe, el 12.5% (3/24) tenían Gram negativos y el 4.2% (1/24) tenían levaduras. En el día 3 el 86.4% (19/22) tenían Gram positivos y el 13.6% (3/22) Gram negativos. En el día 7 el 84.6% (11/13) seguían colonizados por Gram positivos y el 7.7% (1/13) por Gram negativos. En el día 14 el 80% (4/5) tenían Gram positivos (Figura 26). No aparecieron Gram negativos resistentes a norfloxacin y

la aparición de Gram positivos resistentes a vancomicina fue esporádica: el 4.1% (1/24) en el día 0 y el 18.1% (2/11) en el día 7 (Figura 27).

#### 4.2.1.3.-Axila.

Ningún paciente se colonizó por Gram negativos ni por levaduras. El porcentaje de pacientes colonizados por Gram positivos no disminuyó a lo largo del tiempo: en el día 0 el 91.7% (22/24) tenían Gram positivos, en el día 3 el 81.8% (18/20), en el día 7 el 100% (13/13) y en el día 14 el 100% (5/5) (Figura 28). No aparecieron microorganismos resistentes a los antibióticos.

#### 4.2.1.4.-Heces.

En el día 0 el 100% (22/22) tenían Gram positivos en las heces, el 95.5% (21/22) tenían Gram negativos y el 31.8% (7/22) tenían levaduras. En el día 3 el 95% (19/20) tenían Gram positivos, el 45% (9/20) Gram negativos y el 25% (5/20) levaduras. En el día 7 el 91.7% (11/12) tenían Gram positivos, el 33.3% (4/12) Gram negativos y el 41.7% (5/12) levaduras. En el día 14 el 100% (5/5) tenían Gram positivos, el 60% levaduras y ninguno tenía Gram negativos (Figura 29). Los Gram negativos resistentes a norfloxacin fueron aumentando desde un 14.3% (3/21) en el día 0, un 77.7% (7/9) en el día 3, hasta un 100% (4/4) en el día 7. En el día 0 había un 4.5% (1/22) de Gram positivos resistentes a vancomicina y en el día 3 un 5.2% (1/19) (Figuras 30 y 31).

#### **4.3.-Aparición de microorganismos Gram positivos resistentes a vancomicina en las heces.**

Todos los microorganismos Gram positivos resistentes a vancomicina seleccionados con ambas pautas antibióticas fueron Gram positivos naturalmente resistentes a vancomicina como *Leuconostoc sp.*, microorganismo que coloniza habitualmente la faringe y tracto digestivo de los seres humanos. Con la pauta B (NF) la aparición de Gram positivos resistentes a vancomicina fue escasa, el 4.5% (1/22) en el día 0 y el 5.2% (1/19) en el día 3, mientras que con la pauta A (VNF) fue aumentando desde un 13% hasta un 100% (Figura 31).

#### **4.4.-Aparición de microorganismos Gram negativos resistentes a norfloxacin en las heces.**

Con ambas pautas se seleccionaron microorganismos Gram negativos resistentes a norfloxacin (*Escherichia coli*). En el día 7 todos los Gram negativos seleccionados en las heces con las dos pautas eran resistentes a norfloxacin (Figura 30).

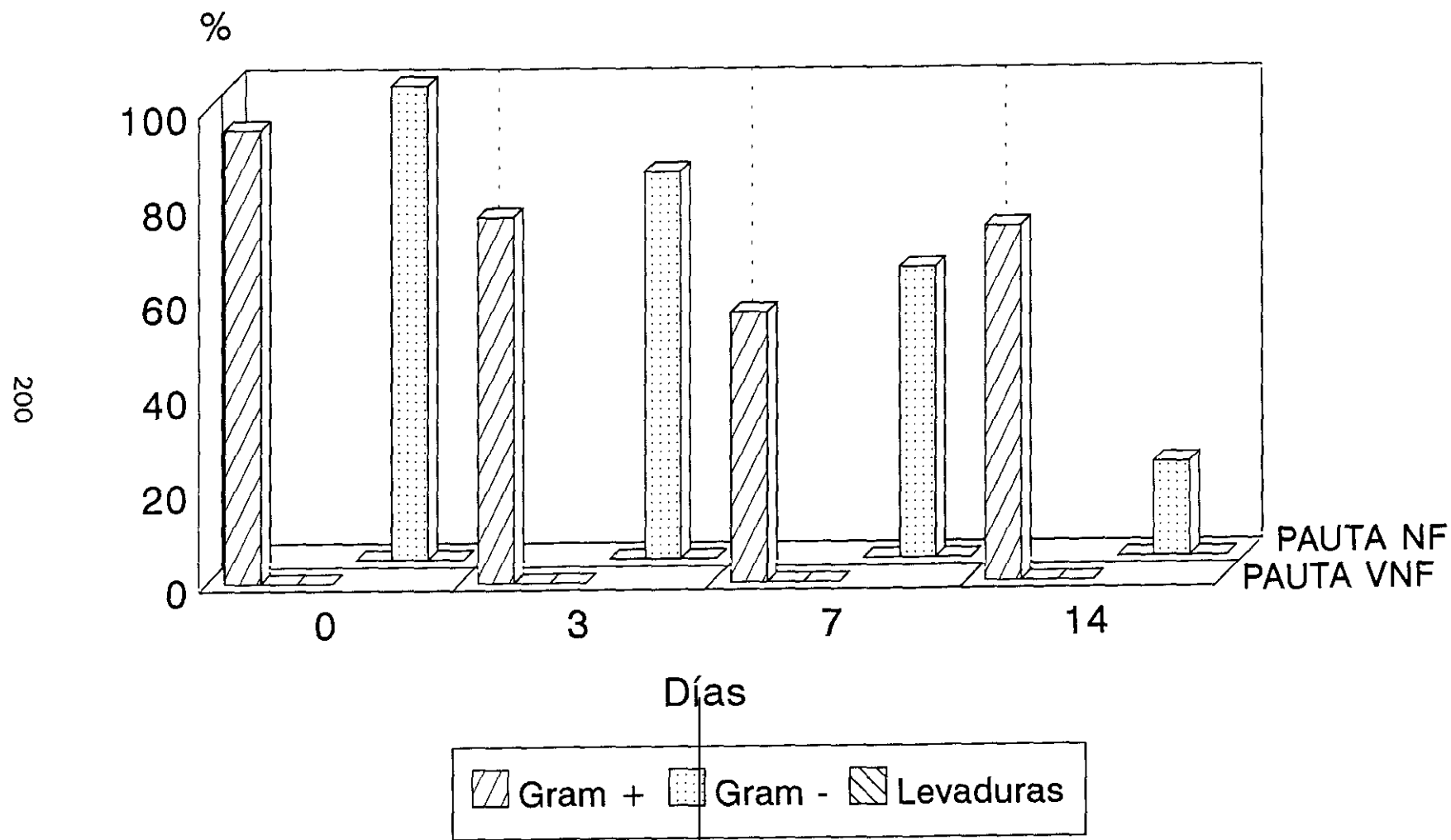


Figura 25. Colonización de la nariz.

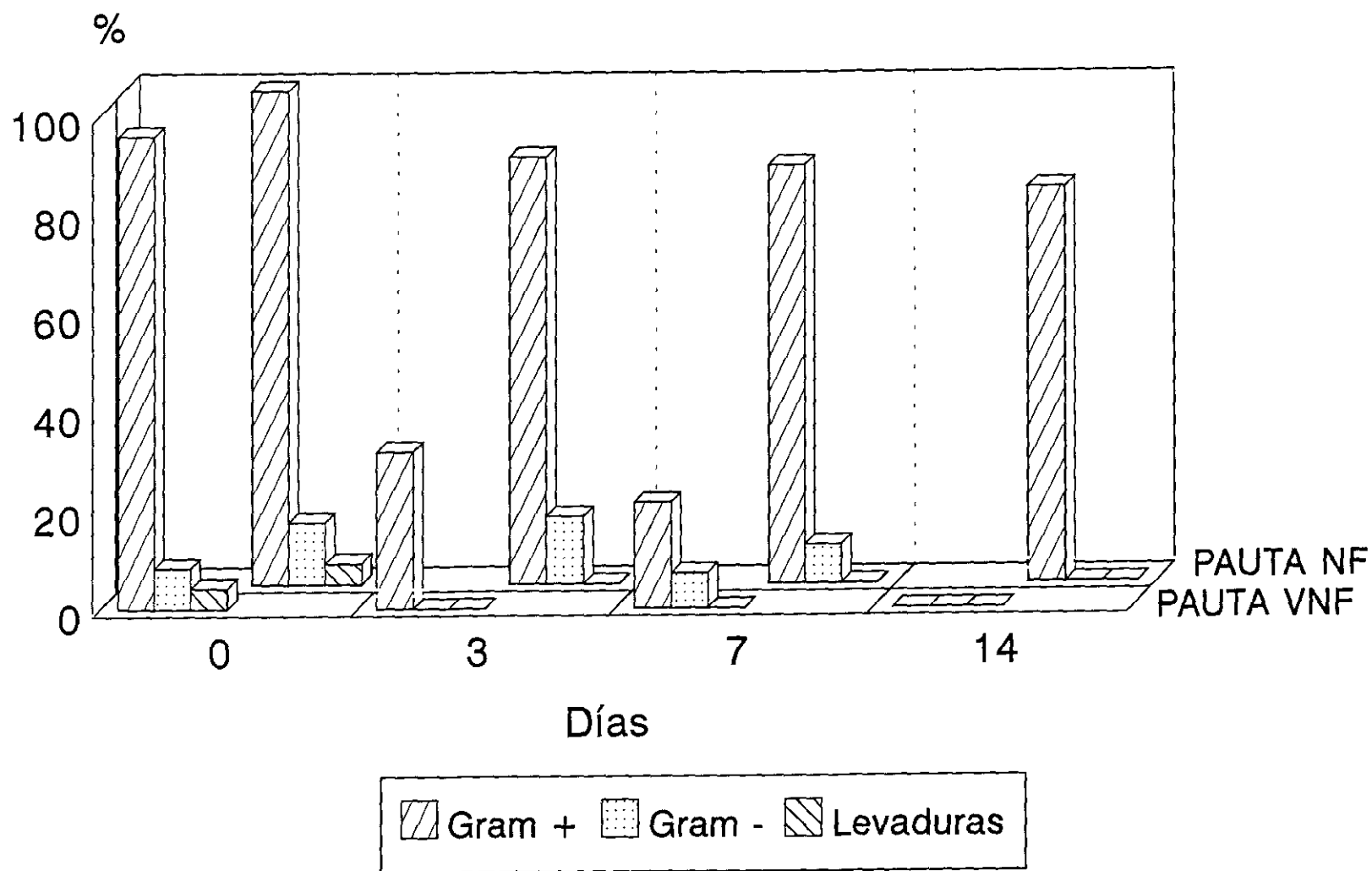


Figura 26. Colonización de la faringe.



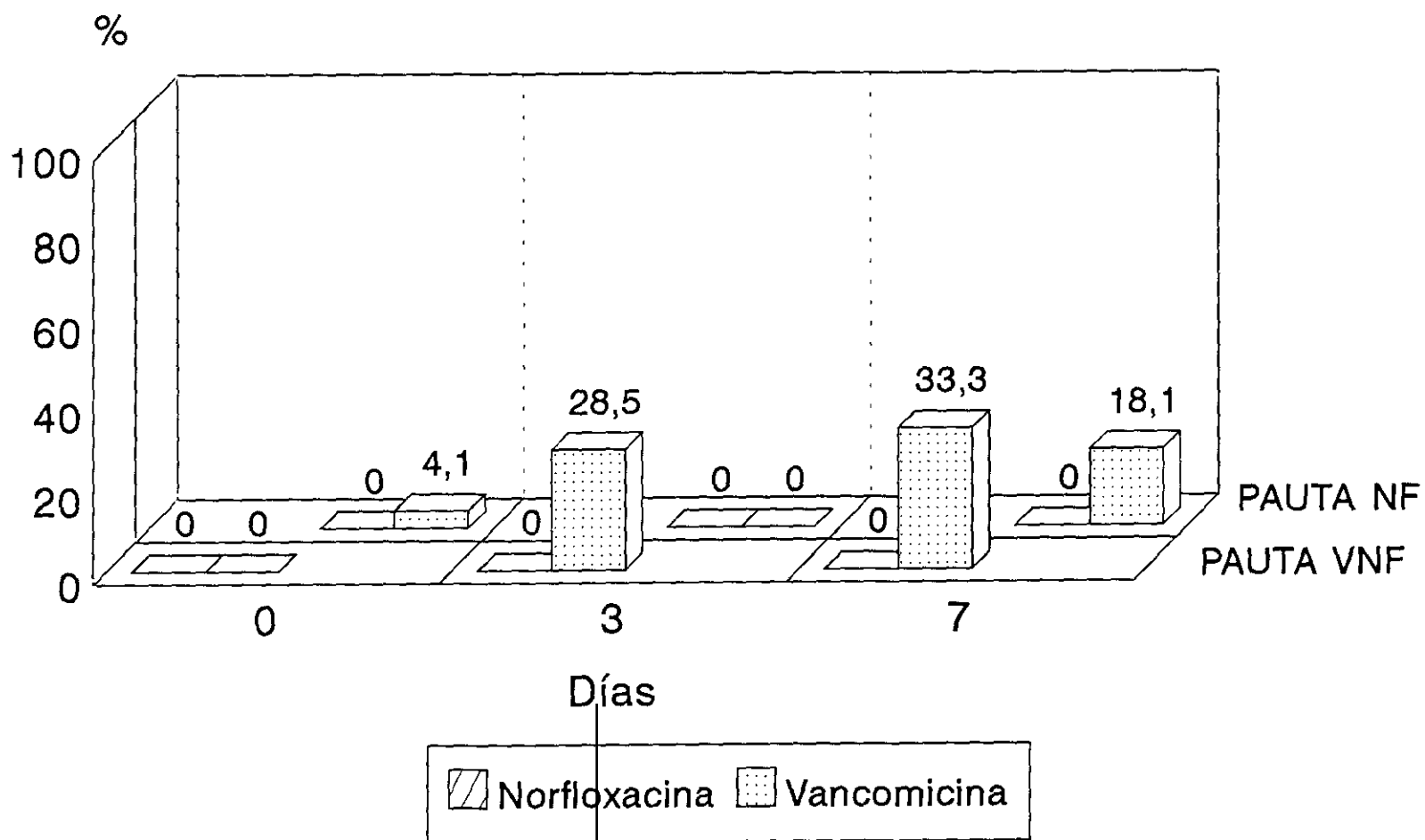


Figura 27. Aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos en la faringe.

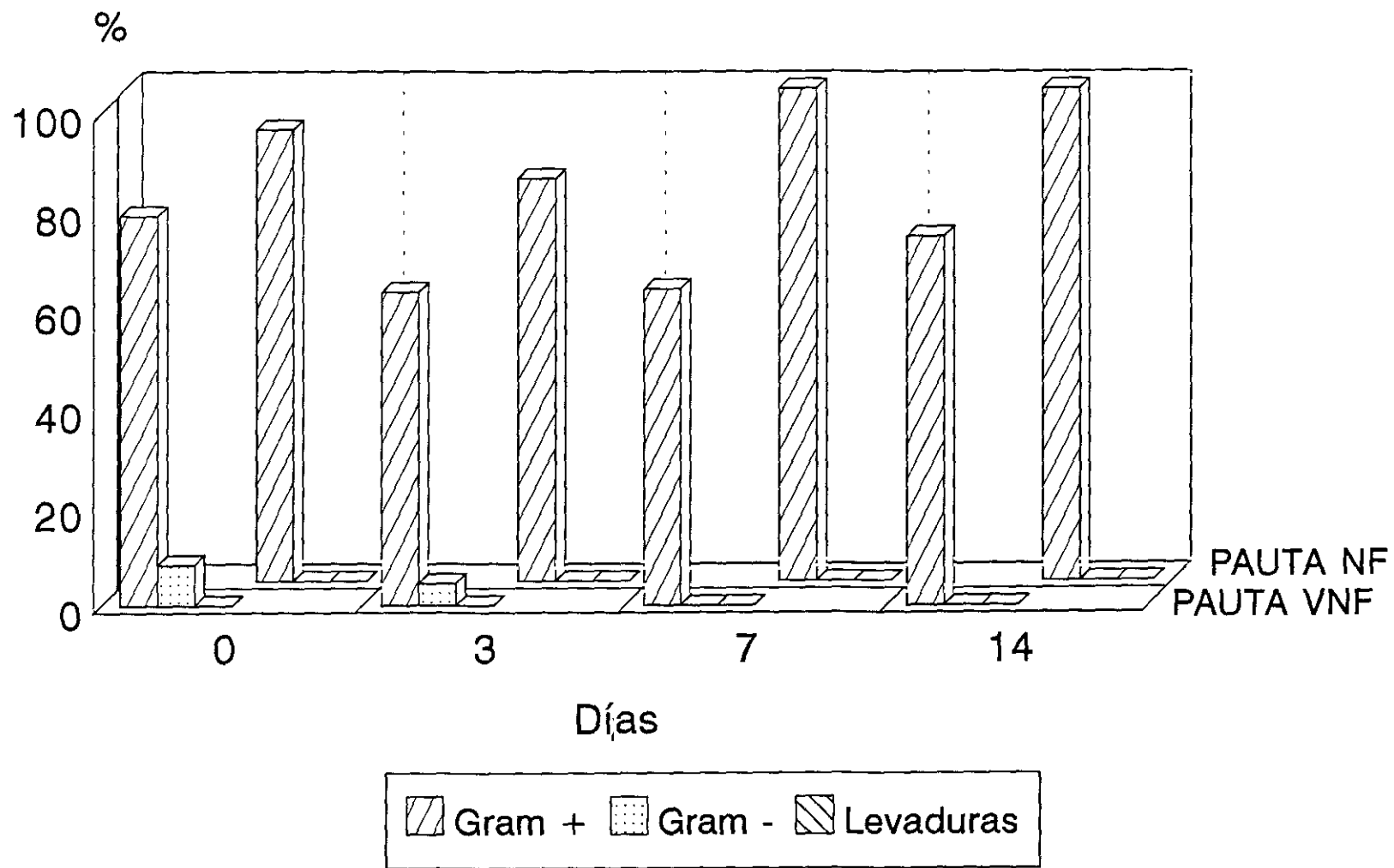


Figura 28. Colonización de la axila.

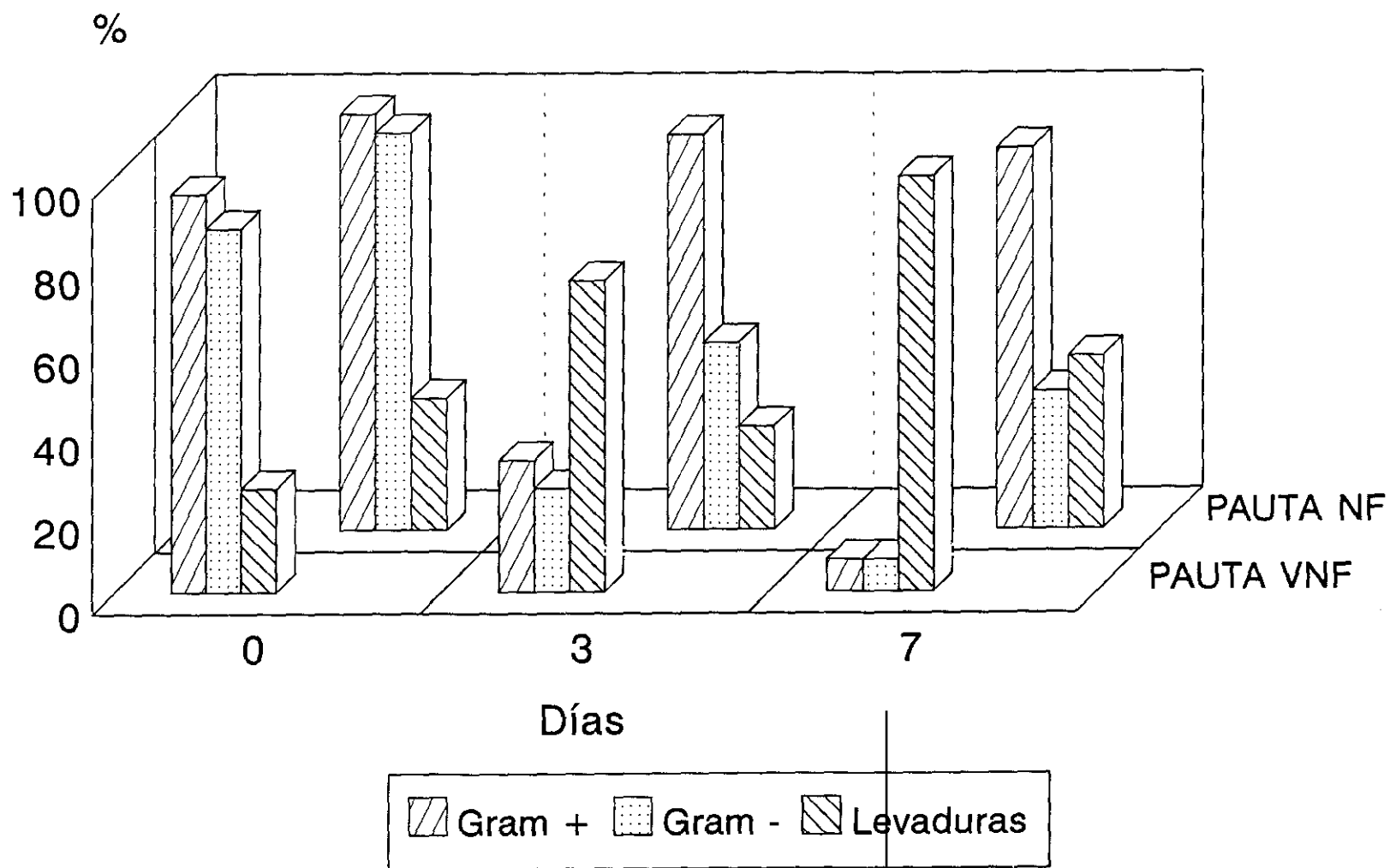


Figura 29. Colonización de las heces.

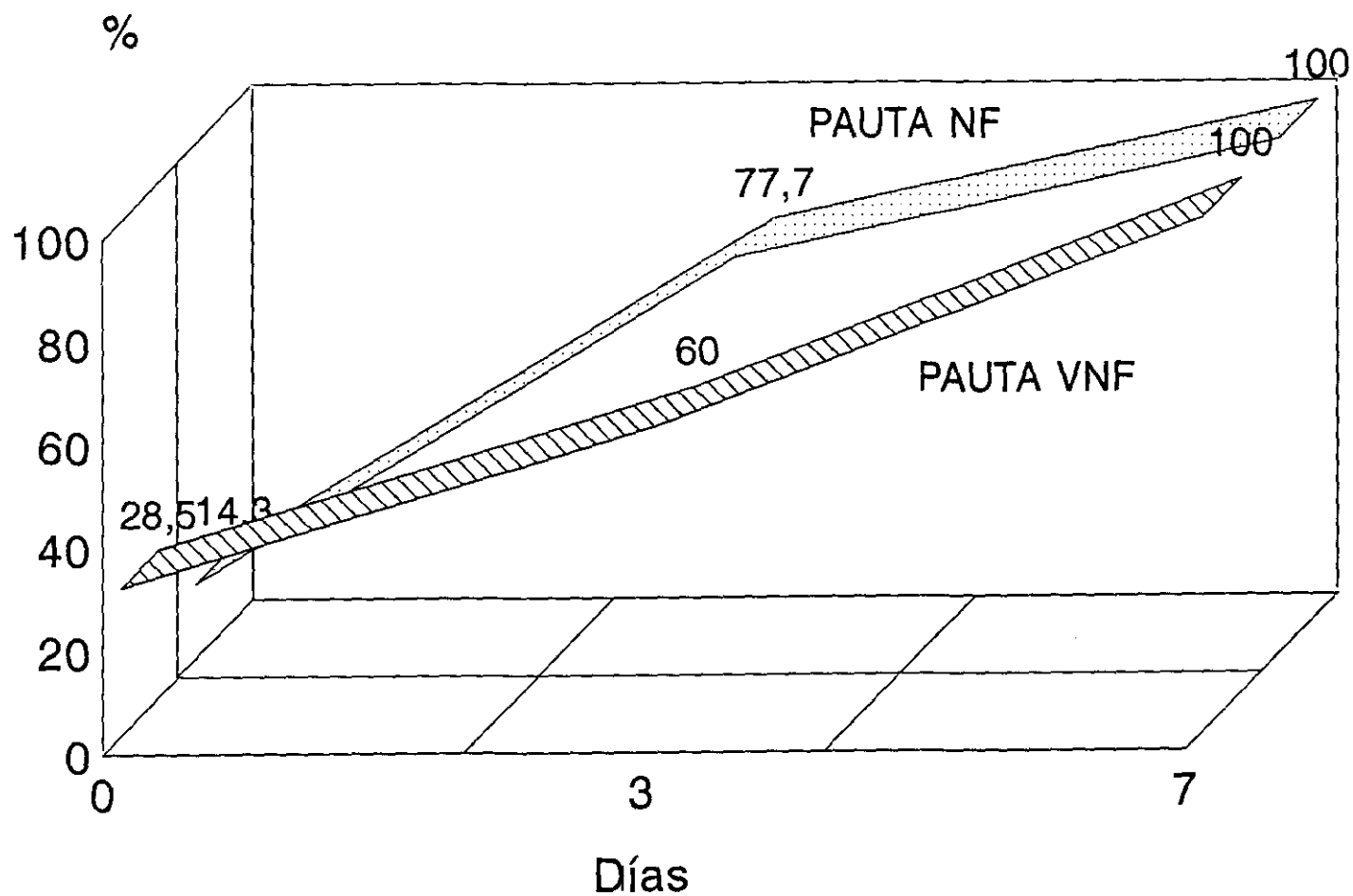


Figura 30. Aparición de microorganismos Gram negativos resistentes a norfloxacin en las heces.

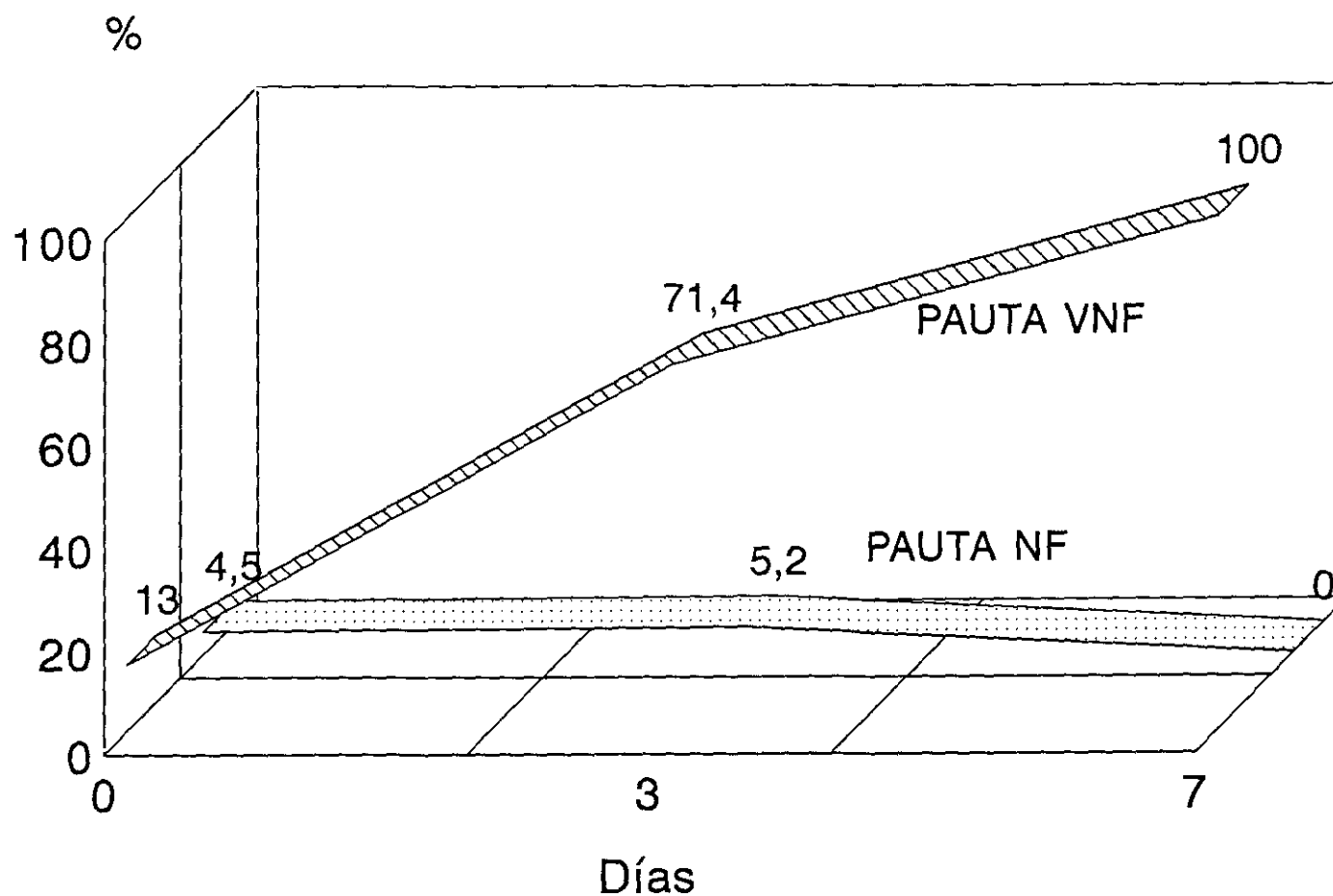


Figura 31. Aparición de microorganismos Gram positivos resistentes a vancomicina en las heces.

## ***DISCUSSION***

La infección es una de las complicaciones más frecuentes que pueden ocurrir en los pacientes con enfermedades neoplásicas durante los períodos de neutropenia, ya sea ésta secundaria a alteraciones de la médula ósea por la propia enfermedad de base o a la mielosupresión por los efectos citotóxicos de la quimioterapia. Sin embargo, el riesgo de adquirir una infección no es igual en todos los pacientes neutropénicos; aquellos pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia intensiva seguida de trasplante de médula ósea, los pacientes cuya enfermedad de base no está en remisión completa o aquéllos que debido a su enfermedad de base tienen alteraciones funcionales de otros órganos, tienen un riesgo elevado de adquirir infecciones graves por bacterias, hongos o virus. En cambio, se puede considerar que otros pacientes neutropénicos con fiebre tienen un riesgo bajo de adquirir infecciones graves cuando se prevee que en un corto período de tiempo van a recuperar la función de la médula ósea y superar la cifra de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>.

El riesgo de infección en los pacientes neutropénicos está estrechamente relacionado con la cifra de neutrófilos circulantes y con la duración de la neutropenia. Bodey et al.<sup>3</sup> encontraron que el riesgo de infección era inversamente proporcional a la cifra de neutrófilos circulantes. Así, la incidencia de infección empezaba a aumentar cuando la cifra de neutrófilos empezaba a caer por debajo de los 500/mm<sup>3</sup>, produciéndose las infecciones más graves y la mayor parte de las bacteriemias por debajo de los 100/mm<sup>3</sup>.

La frecuencia de infección en pacientes neutropénicos varía en las diferentes series publicadas en la literatura, y depende de las enfermedades subyacentes de

los pacientes estudiados, de los criterios utilizados para definir la infección, de las medidas de prevención utilizadas y de las características propias de cada centro. En los pacientes neutropénicos la fiebre es el dato más orientador de la presencia de infección. Aproximadamente el 50% de los pacientes neutropénicos febriles tienen una infección documentada y el 50% de éstos (25% del total) tienen hemocultivos positivos<sup>9,10,61-63,72,73</sup>.

La frecuencia de infección en las series en las que se recoge predominantemente pacientes con leucemias agudas es de alrededor del 50%<sup>9-10</sup>. Aproximadamente el 80% de los episodios de neutropenia ocurren en pacientes con leucemia mieloide aguda; por ello hemos realizado un estudio con el fin de evaluar al número de episodios febriles y el número y tipo de infecciones que sufren estos pacientes. En nuestro estudio el 90.2% de los pacientes neutropénicos que tenían como enfermedad de base una leucemia mieloide aguda tenían un proceso infeccioso; de éstos, el 29.7% se documentó microbiológicamente con bacteriemia, el 13.9% se documentó microbiológicamente sin bacteriemia, el 31.5% se documentó clínicamente y el resto permaneció como fiebre sin foco aparente. La incidencia de infección en nuestro estudio (90.2%) es muy superior a la publicada por otros autores<sup>9,10,61-63,72,73</sup> y oscila entre el 50% y el 70%. Una de las razones para poder explicar este fenómeno es que nuestro estudio se realizó exclusivamente con pacientes neutropénicos que tenían como enfermedad de base una leucemia mieloide aguda y se excluyeron aquellos pacientes que tenían un episodio de neutropenia debido a otras causas o enfermedades de base diferentes, dando como resultado un balance más positivo en lo que a incidencia de procesos infecciosos se refiere en el grupo de pacientes con leucemia mieloide aguda. Además, en los pacientes en que se instaura bruscamente la neutropenia aumenta más el riesgo de infección que en aquéllos en



que el número de neutrófilos desciende lentamente. Por ello, las leucemias mieloides agudas son las que presentan mayor incidencia y gravedad de estas infecciones<sup>9,10</sup>.

En cuanto al tipo de documentación del proceso infeccioso, nuestra serie no difiere sustancialmente de lo encontrado en este mismo servicio de Hematología en el período de tiempo comprendido entre 1985 y 1987<sup>10</sup>, ni con lo publicado por la EORTC<sup>6,61-65</sup>.

De todas las infecciones que pueden ocurrir en los pacientes neutropénicos la bacteriemia constituye la prueba más irrefutable de infección y es el mejor modelo para evaluar las características y la evolución de la infección. De hecho, en los pacientes neutropénicos la mayoría de las conclusiones adoptadas sobre el tratamiento adecuado de las infecciones se obtiene del grupo de pacientes que tienen bacteriemia.

La bacteriemia es una complicación frecuente de las infecciones nosocomiales y aparecen con una frecuencia que oscila entre el 0.71% y el 2.8% de los pacientes hospitalizados<sup>266-269</sup>. En nuestro hospital se han registrado 2917 episodios de bacteriemia verdadera durante los últimos cuatro años sobre un total de 136313 pacientes ingresados, lo que supone una tasa de 2.14 episodios por cada 100 ingresos. En nuestro estudio hemos encontrado en el servicio de Hematología una tasa de bacteriemia de 9.10 episodios por cada 100 pacientes ingresados, que es 3.1 veces superior a la encontrada en el servicio de Oncología (2.92 episodios/100 ingresos) y 4.2 veces superior a la del Hospital Universitario San Carlos en su totalidad (2.14 episodios/100 ingresos).

Esta diferencia entre las tasas de bacteriemia de los servicios de Hematología y Oncología de nuestro Hospital puede ser explicada por varias razones:

En primer lugar la duración de la neutropenia. En los pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda que no sufrieron ningún proceso infeccioso la duración media de la neutropenia fue de 12 días, cifra significativamente inferior ( $p=0.005$ ) a los 26 días de duración media de la neutropenia en los pacientes con leucemia mieloide aguda que sí sufrieron un proceso infeccioso. Además, de nuestros datos también podemos inferir que la duración media de la neutropenia de los pacientes hematológicos fue superior a la de los pacientes oncológicos basándonos en la duración de la estancia hospitalaria. Así, la duración media de la estancia hospitalaria de los pacientes hematológicos neutropénicos (42 días) fue significativamente superior ( $p=0.004$ ) a la estancia media de los pacientes oncológicos neutropénicos (29 días).

En segundo lugar la profundidad de la neutropenia. De nuestro estudio también se puede inferir que los pacientes hematológicos presentaban una neutropenia más profunda que los pacientes oncológicos. El 55% de los pacientes hematológicos presentaban una cifra absoluta de neutrófilos inferior a  $500/\text{mm}^3$  frente al 36.7% de los pacientes oncológicos ( $p=0.001$ ). La incidencia de infecciones graves se eleva dramáticamente cuando la cifra de neutrófilos desciende por debajo de  $100/\text{mm}^3$ . La mayoría de los pacientes hematológicos neutropénicos (45.8% del total de pacientes hematológicos y 83.3% del total de pacientes hematológicos neutropénicos) estaban por debajo de esta cifra en el momento de hacer el episodio de bacteriemia, mientras que sólo una parte de los pacientes oncológicos neutropénicos (18.8% del total de pacientes oncológicos y 51.1% del total de pacientes oncológicos neutropénicos) se encontraban por

debajo de  $100/\text{mm}^3$  ( $p < 0.001$ ).

En tercer lugar la rapidez de instauración de la neutropenia. La leucemia mieloide aguda es una enfermedad hematológica en la que la instauración de la neutropenia suele realizarse bruscamente, mientras que en los pacientes con tumores sólidos la neutropenia suele ser poco profunda, durante períodos de tiempo poco prolongados y la cifra de neutrófilos suele descender lentamente. En nuestro estudio más de las dos terceras partes (67.4%) de los pacientes hematológicos neutropénicos tenían como enfermedad de base una leucemia aguda.

Y por fin en cuarto lugar el uso de pautas de quimioterapia más agresivas que son capaces de inducir diferentes grados de neutropenia y de producir ulceraciones en las mucosas oral, digestiva y respiratoria. Estas ulceraciones o mucositis pueden ser puertas de entrada para producir infecciones por microorganismos que normalmente colonizan estas superficies. Los pacientes hematológicos suelen estar sometidos a quimioterapia intensiva más agresiva o a trasplantes de médula ósea con mayor frecuencia que los pacientes oncológicos.

El curso natural de la enfermedad de base y el tratamiento agresivo para su curación pueden predisponer al paciente a sufrir una amplia variedad de infecciones. Los principales factores predisponentes para la infección en los pacientes con leucemia aguda incluyen la neutropenia, la antibioterapia previa, los catéteres intravasculares o técnicas invasivas de diagnóstico y la propia situación de la enfermedad de base.

La mayor parte de las infecciones son de origen endógeno<sup>1</sup> y muchos de los

microorganismos responsables de éstas se adquieren durante la hospitalización. La orofaringe y el tracto gastrointestinal son los reservorios más importantes de microorganismos potencialmente patógenos. Según Schimpff<sup>23</sup>, el 86% de los microorganismos responsables de infecciones en estos pacientes se podían aislar en cultivos de vigilancia antes del episodio de infección y la mayor parte de estos microorganismos se adquirían durante la hospitalización<sup>11</sup>. Los microorganismos se pueden adquirir por transmisión directa por el personal sanitario, por vía aérea, por el agua y por el alimento, o a través de catéteres intravasculares.

Cuando la enfermedad de base se encuentra en situación de inducción a la remisión implica que la neutropenia es intensa y de una duración aproximada de 2 a 3 semanas. Durante este período de tiempo los principales agentes etiológicos productores de infección son las bacterias aerobias Gram negativas y Gram positivas que colonizan al paciente y que invaden el torrente sanguíneo a través de mucosas dañadas (oral, digestiva, pulmonar) por la quimioterapia, por heridas en la piel o, en general, por cualquier sitio en el que se haya producido una rotura de la barrera cutáneomucosa<sup>5</sup>. Entre los bacilos Gram negativos más frecuentes se encuentran *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*<sup>52-55</sup>, y más recientemente se han implicado especies de *Enterobacter*<sup>52</sup> y de *Citrobacter*<sup>56</sup> como causa de bacteriemia nosocomial en pacientes con leucemia aguda. Entre las bacterias Gram positivas más frecuentes se encuentran *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo *viridans*<sup>52,53,58,85</sup>. En nuestro estudio, el 63.3% de las bacteriemias ocurridas en pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda se originaron cuando la enfermedad estaba en situación de inducción a la remisión, siendo *Staphylococcus coagulasa negativa* (64.5%) y *Streptococcus* del grupo *viridans* (12.9%) los agentes etiológicos más frecuentes. Durante los siguientes ciclos de quimioterapia

estos mismos microorganismos pueden causar infecciones, pero debido a que los pacientes han estado expuestos al ambiente hospitalario por un período de tiempo prolongado y que probablemente han recibido antibióticos de amplio espectro, la flora normal del paciente probablemente haya cambiado y esté colonizado por bacilos Gram negativos más resistentes a los antibióticos habituales. Además, también puede haberse colonizado por hongos que son contaminantes habituales del ambiente como *Candida* y *Aspergillus*.

Los pacientes oncológicos sufrieron un mayor número de bacteriemias por microorganismos Gram negativos (35.9%) que los pacientes con enfermedades hematológicas (15.7%) con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Estas diferencias fueron más importantes al comparar los pacientes neutropénicos de ambos grupos; los pacientes neutropénicos hematológicos tuvieron un 9.5% de bacteriemias por Gram negativos y los pacientes neutropénicos oncológicos tuvieron un 39.5% ( $p < 0.001$ ). Los bacilos Gram negativos más frecuentemente aislados en nuestro estudio, tanto en pacientes oncológicos como en pacientes hematológicos, fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, sin diferencia con lo encontrado por otros autores<sup>52-55</sup>. Esta mayor incidencia de bacteriemias por microorganismos Gram negativos en pacientes oncológicos puede ser debida a que en estos pacientes no se realiza de forma rutinaria pautas de profilaxis o de descontaminación intestinal selectiva cuando se espera que la cifra de neutrófilos descienda por debajo de  $500/\text{mm}^3$ , pautas que han mostrado ser útiles en pacientes con enfermedades hematológicas para eliminar los microorganismos Gram negativos aerobios del tracto gastrointestinal y prevenir así la morbi-mortalidad asociada a estas bacteriemias<sup>89,96,137,190-195,197-201,204,206,210-217,220-226</sup>. Esto se puede comprobar analizando la etiología de las bacteriemias por microorganismos Gram negativos en pacientes neutropénicos y

no neutropénicos de ambos grupos por separado. Los pacientes hematológicos neutropénicos, que sí reciben pautas de profilaxis o de descontaminación intestinal selectiva, tuvieron un 9.5% de bacteriemias por Gram negativos frente a un 23.3% en los pacientes hematológicos no neutropénicos ( $p=0.004$ ), mientras que los pacientes oncológicos neutropénicos, que no reciben de forma rutinaria pautas de profilaxis y de descontaminación intestinal selectiva, tuvieron un 39.5% de bacteriemias por Gram negativos frente a un 33.8% en los pacientes oncológicos no neutropénicos ( $p=0.532$ ). Así, podemos observar una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) en la incidencia de bacteriemia por Gram negativos en ambas poblaciones de neutropénicos.

En los últimos años, se viene observando un importante aumento de la incidencia de infecciones por microorganismos Gram positivos en pacientes hospitalizados y parece que este incremento es especialmente acusado en pacientes con cáncer<sup>7,24-42,50,53,58,270,271</sup>. Entre los patógenos más frecuentemente aislados en este tipo de enfermos se encuentran: *Staphylococcus* coagulasa negativos<sup>34-36</sup>, *Staphylococcus aureus*<sup>37-40</sup> y estreptococos alfa-hemolíticos<sup>28-30,41,42,50</sup>. En nuestro hospital, los microorganismos Gram positivos fueron responsables del 50.5% de los episodios de bacteriemia significativa registrados en los últimos cuatro años.

Por otro lado, los pacientes hematológicos tuvieron significativamente ( $p=0.018$ ) un mayor número de bacteriemias por microorganismos Gram positivos (62.1%) que los pacientes oncológicos (48.7%) y, al igual que ocurría con los Gram negativos, estas diferencias se incrementan ligeramente cuando se comparan los pacientes neutropénicos entre sí, siendo un 62.7% para los pacientes neutropénicos hematológicos y de un 41.9% para los pacientes neutropénicos

oncológicos ( $p = 0.017$ ). Entre las bacterias Gram positivas más frecuentemente encontradas en ambos grupos se encuentran *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo *viridans*, como ya se había descrito por otros autores<sup>52,53,58,85</sup>.

En un estudio realizado de 1985 a 1987 en este mismo servicio de Hematología<sup>10</sup>, encontraron que de 80 infecciones documentadas microbiológicamente en pacientes neutropénicos, 39 (48.7%) se debieron a bacterias Gram negativas, 23 (28.7%) a bacterias Gram positivas, 12 (15%) a hongos y seis (7.5%) a flora polimicrobiana. En cuanto a las bacteriemias, se produjeron un total de 57 y los microorganismos Gram positivos fueron sólo responsables del 26.3%.

Este cambio en la etiología de las infecciones hospitalarias se ha atribuido, entre otros factores, a la práctica de maniobras invasivas<sup>47,48</sup> que alteran la barrera cutáneo-mucosa y favorecen la invasión por microorganismos gram positivos que colonizan la piel y al empleo generalizado de fármacos altamente efectivos para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos Gram negativos que tienen escasa o nula actividad frente a microorganismos Gram positivos. A lo largo de la última década este cambio ha sido más notable entre los pacientes con enfermedades hematológicas y la proporción de bacterias Gram negativas/Gram positivas que era de 80/20 se ha invertido a favor de las bacterias Gram positivas. Como ya se ha dicho en la introducción, este cambio en la etiología se puede explicar por tres hechos que han acaecido en los últimos años: en primer lugar, el amplio uso de catéteres vasculares centrales<sup>43-46</sup> durante períodos de tiempo prolongados (Port-a-Cath, Hickman, etc.), lo que puede suponer una puerta de entrada para las infecciones causadas por cocos Gram positivos, especialmente

*Staphylococcus epidermidis* de procedencia cutánea. En segundo lugar, la profilaxis antibiótica con quinolonas en pacientes neutropénicos febriles, cuyo uso se ha extendido ampliamente debido a las características farmacodinámicas, farmacocinéticas de las quinolonas y a su espectro de acción (gran volumen de distribución, alcanza niveles terapéuticos en sangre y tejidos cuando se administran por vía oral, amplio espectro de actividad frente a Gram negativos y Gram positivos, preserva la flora anaerobia intestinal y escasa frecuencia de bacterias Gram negativas que desarrollan resistencia a estos antibióticos). Y en tercer lugar, el uso de quimioterapia intensiva más agresiva que produce daño en las mucosas oral, gastrointestinal y del tracto respiratorio, favoreciendo así el paso de microorganismos Gram positivos que habitualmente colonizan estas superficies. Sin embargo, una relación clara entre estos fenómenos y los cambios acaecidos en las identificaciones microbianas no ha sido demostrada con certeza. Dos fenómenos se contraponen a tal explicación. Por un lado, es más antigua la época del uso rutinario de catéteres (nuestra experiencia así lo sugiere) y por otro, el incremento de bacterias Gram positivas también se ha producido en pacientes hospitalizados sin catéter central y no neutropénicos. Es posible que además de en la piel se haya producido un aumento de colonización del tracto digestivo que justifique en mayor o menor medida el aumento de infecciones por estos microorganismos.

Por otra parte, el aumento de infecciones debidas a estreptococos puede deberse al uso de pautas de quimioterapia más agresivas que provocan graves alteraciones en las mucosas oral, digestiva y respiratoria<sup>28,29,50,52,57-60</sup>. Bochud et al.<sup>58</sup>, en un estudio en el que realiza un análisis multivariante, encuentra que las altas dosis de arabinósido de citosina, la presencia de mucositis y la ausencia de antibioterapia previa con antibióticos parenterales son los factores predisponentes que se asocian de forma independiente con el desarrollo de bacteriemia por



*Streptococcus* del grupo *viridans*. En nuestro estudio, los *Streptococcus* del grupo *viridans* son el cuarto patógeno en frecuencia y las bacteriemias debidas a este microorganismo fueron significativamente más frecuentes en los enfermos que recibían tratamiento intensivo con citostáticos.

En cuanto a la frecuencia de la bacteriemia producida por microorganismos anaerobios, la frecuencia recogida en nuestra serie (4.4% en los pacientes hematológicos y 4.3% en los pacientes oncológicos) es similar a la recogida por otros autores<sup>52,89,266</sup>.

La frecuencia de fungemias en el paciente inmunocomprometido varía en las diferentes series desde un 2.8% hasta un 50%<sup>1,10,15,66</sup>. Las infecciones por hongos ocurren con menor frecuencia en los pacientes neutropénicos con tumores sólidos que en los pacientes con leucemia<sup>15</sup>. En nuestra serie los porcentajes de fungemia de los pacientes con leucemia no difieren de los porcentajes encontrados en los pacientes con tumores sólidos. Esto se podría explicar a que en los últimos años se está intensificando la quimioterapia de los pacientes oncológicos.

Aunque la mayoría de las bacteriemias están producidas por un sólo microorganismo, las bacteriemias polimicrobianas no son infrecuentes y pueden llegar a ser entre el 6% y el 13% de todas las bacteriemias en estos pacientes<sup>272</sup>. En nuestro estudio la frecuencia de bacteriemias polimicrobianas en pacientes hematológicos fue del 11.8% y en los oncológicos del 5.1%, cifras que aunque son significativamente diferentes entre sí, no varían mucho de lo publicado por otros autores<sup>10</sup>. Además, si de los 27 episodios de bacteriemia polimicrobiana producidos en pacientes hematológicos quitamos los 16 producidos por dos microorganismos Gram positivos, el porcentaje baja desde un 11.8% a un 4.8%,

cifra que se asemeja a la de los pacientes oncológicos.

En los pacientes neutropénicos la respuesta inflamatoria está disminuída o ausente y hace difícil determinar si una infección es banal y autolimitada o si, por el contrario, se puede diseminar y amenazar la vida del paciente. El primer síntoma y a menudo el único es la fiebre, pero la aparición de fiebre en el paciente neutropénico tampoco es sinónimo de infección (hasta en el 25% de los pacientes la fiebre no es de origen infeccioso) y puede deberse a otros procesos como a la propia enfermedad o a la transfusión de sangre o hemoderivados.

Sin embargo, junto al aumento del número de infecciones por microorganismos Gram positivos, se han descrito en los últimos años cuadros fulminantes de shock séptico por estreptococos, especialmente en receptores de trasplante de médula ósea<sup>28-30,50,58-60,81-83</sup>. Este cuadro clínico, denominado "alpha strep shock syndrome", se ha descrito como un cuadro de hipotensión, rash, descamación palmar y distress respiratorio. Elting et al.<sup>50</sup>, en un estudio casos-control para identificar los factores predisponentes, encuentran que este síndrome afecta a enfermos neutropénicos sometidos a quimioterapia que han recibido profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol o fluoroquinolonas. La mortalidad en este estudio fue del 26% de los casos de septicemia estreptocócica, frente a un 4% de mortalidad por septicemia debida a otros microorganismos Gram positivos. Van der Lelie et al.<sup>59</sup>, en un estudio sobre la incidencia de sepsis estreptocócica durante el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda, encontró 31 episodios de bacteriemia estreptocócica, siete pacientes desarrollaron fallo respiratorio secundario a la septicemia y en cinco de éstos se produjo la muerte. Parece ser que los estreptococos producirían un edema pulmonar no cardiogénico en pacientes con daño pulmonar previo producido por un tratamiento citotóxico agresivo,

especialmente con altas dosis de arabinósido de citosina (ara-C)<sup>58-60</sup>. También parece que el aumento en la incidencia de bacteriemias por estreptococos está relacionado con la introducción de las pautas de descontaminación intestinal selectiva<sup>215,218,232</sup>, pero aunque esta afirmación no tenga una relación causa-efecto comprobada y debido a que la introducción de estas pautas coinciden en el tiempo con la aplicación de quimioterapia más agresiva, parece razonable pensar que la supresión de la flora Gram negativa produce una alteración en el balance de microorganismos Gram negativos/Gram positivos con un sobrecrecimiento de estreptococos que son generalmente resistentes a los antibióticos usados en las pautas de descontaminación intestinal y causar infección cuando se produce una alteración en las barreras cutáneomucosas. Las diferentes especies de estreptococos parece que también podrían jugar un papel en el desarrollo del síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), siendo *Streptococcus mitis* el que tendría una mayor facilidad para causar SDRA que el resto de las especies<sup>58</sup>. En nuestro estudio, los *Streptococcus* del grupo *viridans* causaron 13 episodios de bacteriemia (5.6%) en pacientes hematológicos y 3 (2.5%) en pacientes oncológicos. Doce de los 13 (92.3%) episodios de bacteriemia por *Streptococcus* del grupo *viridans* en pacientes hematológicos y 2 de 3 (66.6%) episodios en los pacientes oncológicos ocurrieron durante un episodio de neutropenia producida por la quimioterapia. Dos de los doce (16.6%) pacientes hematológicos neutropénicos con bacteriemia por *Streptococcus* del grupo *viridans* tenían como focalidad mucositis oral y otros tres (25%) tenían como focalidad el pulmón, pero en ninguno de ellos se produjo el exitus relacionado con la bacteriemia. Bochud et al.<sup>58</sup> informan de hasta un 30% de bacteriemias por *Streptococcus* del grupo *viridans* que tenían como focalidad el pulmón y la mitad de ellas (15% del total) desarrollaron SDRA en pacientes que habían recibido altas dosis de ara-C, pero ninguno de ellos murieron. Todos los episodios fueron debidos a *S. mitis*.

En cuanto a la focalidad de las bacteriemias en los pacientes neutropénicos, aproximadamente en el 60% de los episodios de bacteriemia la focalidad permanece desconocida, porcentaje semejante al obtenido por otros autores<sup>10</sup>. Sin embargo, el pulmón, que era la principal focalidad con hasta un 25% de los episodios<sup>72</sup>, ha cedido su lugar a la focalidad mucocutánea<sup>89</sup> en los pacientes neutropénicos hematológicos y a las infecciones relacionadas con el catéter en los pacientes neutropénicos oncológicos.

El rápido deterioro de la situación clínica de los pacientes neutropénicos que sufren una infección grave por microorganismos Gram negativos, hace necesaria la instauración de un tratamiento antibiótico empírico que incluya fármacos eficaces contra estas bacterias. Por este motivo, los regímenes de tratamiento empírico se componen habitualmente de antibióticos betalactámicos o de combinaciones de betalactámicos y aminoglucósidos.

Las combinaciones de aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina o amikacina) con una penicilina anti-pseudomonas (ticarcilina, azlocilina, piperacilina, mezlocilina) o un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación con actividad anti-pseudomonas (ceftazidima, cefoperazona) se han usado ampliamente por varios autores<sup>89</sup>. Las ventajas de estas combinaciones son un mayor efecto sinérgico<sup>108</sup> frente algunos Gram negativos, actividad frente algunos anaerobios y la escasa aparición de resistencias durante el tratamiento. Sin embargo, tienen como desventaja la poca actividad frente a microorganismos Gram positivos y la nefrotoxicidad, ototoxicidad e hipocaliemia asociadas a los aminoglucósidos. Las combinaciones de cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefoperazona) con una ureidopenicilina (piperacilina, mezlocilina) son al menos tan eficaces como las combinaciones antes descritas, pero tienen como desventaja la selección de

microorganismos resistentes y su elevado coste. Además, muchos de los betalactámicos no son muy eficaces para tratar las infecciones estafilocócicas y las cefalosporinas de tercera generación no son activas frente a bacterias anaerobias ni enterococos.

Varios son los estudios que se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de la monoterapia en los pacientes con cáncer<sup>128,129</sup>. Se han empleado penicilinas anti-pseudomonas (mezlocilina, piperacilina), ticarcilina con ácido clavulánico, moxolactam, cefotaxima, cefoperazona, ceftazidima, aztreonam e imipenem. Sin embargo, es difícil comparar la eficacia de la monoterapia frente a la combinación antibiótica ya que en los diferentes estudios hay graves deficiencias en cuanto al diseño del estudio o al análisis estadístico (estudios no ciegos, población a estudio pequeña, criterios de curación no bien definidos, etc.). El estudio más amplio en el que se compara la monoterapia con la combinación es un estudio llevado a cabo por Pizzo et al.<sup>107</sup> en el que comparan la monoterapia con ceftazidima frente a una combinación de gentamicina, cefalotina y carbenicilina, y concluyen diciendo que la monoterapia es al menos tan eficaz que el régimen control. Sin embargo, este estudio tiene algunas deficiencias que no hacen del todo válida la conclusión de los autores: por un lado la duración media de la neutropenia fue demasiado corta (8 días) para ser un estudio con tantos pacientes (550), y teniendo en cuenta que en nuestro estudio la duración media de la neutropenia en los pacientes con leucemia mieloide aguda que desarrollaban un episodio de bacteriemia fue de 26 días, es razonable pensar que los pacientes no tuvieron los factores de riesgo suficientes para desarrollar un episodio de bacteriemia. Por otro lado, de los 550 pacientes se documentaron 156 infecciones y sólo se produjeron 13 episodios de bacteriemia por Gram negativos, lo que nos conduce a un error estadístico de tipo II por falta de población. Y para finalizar, los autores sólo tomaron como criterio de fracaso del

tratamiento la muerte del paciente y, si se tomaban en cuenta la modificación del régimen empírico, la ausencia de respuesta clínica y la muerte debida a la infección como criterios de fracaso del tratamiento, las tasas de respuesta al tratamiento iban a favor de la combinación antibiótica.

Es posible que la monoterapia con ceftazidima o imipenem pueda emplearse en aquellos pacientes en los que se prevea una neutropenia de corta duración, en pacientes con insuficiencia renal o en los pacientes que van a ser tratados con drogas nefrotóxicas. No obstante es preciso vigilar de cerca a estos pacientes por si apareciese otra infección por microorganismos resistentes.

Las quinolonas también se han usado como monoterapia a altas dosis en los pacientes con cáncer<sup>136</sup>. En los pacientes neutropénicos las tasas de efectos secundarios producidos por quinolonas en monoterapia fue semejante a la tasa del grupo control, pero significativamente mayor que en los pacientes no neutropénicos y cuando se usan como profilaxis. Además, el uso prolongado de quinolonas produce un aumento de los microorganismos Gram negativos y Gram positivos resistentes a estos antimicrobianos<sup>228</sup>.

Dado el aumento de infecciones debidas a microorganismos Gram positivos, en la actualidad se debate la necesidad de incluir en las pautas de tratamiento empírico algún fármaco activo frente a estos microorganismos<sup>24,27,64,137,139,140</sup>. La mayoría de los microorganismos Gram positivos responsables de bacteriemias en enfermos inmunodeprimidos son resistentes a antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos<sup>63</sup>, por lo que los fármacos activos frente a estos microorganismos que se han incluido en las pautas de tratamiento empírico son los glicopéptidos<sup>137,139-149</sup>. El uso de glicopéptidos en el tratamiento empírico está

apoyado, no sólo por razones epidemiológicas, sino también por estudios que revelan mejores resultados cuando se añade un glicopéptido a la pauta empírica de tratamiento<sup>140,142</sup>. Sin embargo, en otros estudios se ha demostrado que la adición de un glicopéptido al tratamiento antibiótico empírico no modifica el pronóstico y de esta manera sería posible iniciar el tratamiento una vez que se conozca la etiología de la infección<sup>24,27,52,64,140,153,154</sup>. Estos estudios apoyan la idea de que las bacterias Gram positivas ocasionan episodios de bacteriemia con cuadros clínicos menos graves y de evolución menos fulminante que los episodios producidos por bacterias Gram negativas, por lo que el hecho de esperar 24-48 horas para la instauración del tratamiento específico no supondría un peor pronóstico para los enfermos.

En algunos hospitales también se está introduciendo vancomicina<sup>24,89,113</sup> o teicoplanina<sup>114</sup> en los regímenes antibióticos debido a la alta incidencia de infecciones por *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes, difteroides y a la reciente descripción de bacteriemias por *Streptococcus* del grupo *viridans* causantes de shock séptico y muerte<sup>28-30,50,58-60,81-83</sup>.

En nuestro hospital, la pauta de tratamiento empírico que se administra a los enfermos neutropénicos febriles consta de ceftazidima, amikacina y vancomicina. La adición de vancomicina se basa en el elevado número de bacteriemias por Gram positivos (68.9%), el empleo de norfloxacin como profilaxis antibiótica, la elevada incidencia de mucositis en los enfermos sometidos a quimioterapia, y en la reciente epidemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina que afecta aún a nuestro hospital. En nuestro estudio, los estreptococos alfa-hemolíticos causaron 13 episodios de bacteriemia (5.6%) en pacientes hematológicos y 3 (2.5%) en pacientes oncológicos, pero ninguno de estos

episodios tuvo un desenlace fatal. Vancomicina no debería ser añadida en los hospitales donde la meticilin resistencia es baja y donde no ha habido casos fulminantes de infecciones por Gram positivos, pero sí donde la resistencia a meticilina o la sepsis por *Streptococcus mitis* es frecuente<sup>8,53,58-60</sup>.

Como resumen, la elección de la pauta terapéutica empírica en pacientes neutropénicos debería estar basada en la experiencia clínica y microbiológica de cada hospital, y tener en cuenta algunos factores de riesgo como la duración y gravedad de la neutropenia, el tipo de enfermedad de base, el tipo de quimioterapia, signos y síntomas de infección grave, etc. Si concurren pocos factores de riesgo o presenta moderada granulocitopenia, el tratamiento empírico se podría comenzar con un régimen de monoterapia con ceftazidima, imipenem o con dos beta-lactámicos y ajustar el tratamiento con un aminoglucósido, si es necesario, tras 24-48 horas de vigilancia. Si el paciente presenta varios factores de riesgo, neutropenia severa y/o un foco de infección evidente, convendría comenzar con una combinación de antibióticos que incluyese ceftazidima o imipenem más un aminoglucósido y valorar la respuesta tras 24-48 horas. Si además el individuo presenta signos clínicos de sepsis o está en un hospital con una elevada tasa de infecciones por microorganismos Gram positivos, a esta combinación de antibióticos habría que añadir vancomicina o teicoplanina.

La infección es la causa primaria de muerte más frecuentemente encontrada en pacientes neutropénicos y se le ha atribuido entre el 75 y el 80% de los fallecimientos en los pacientes con leucemia<sup>75,273-275</sup> y en el 50% de los que padecen linfomas<sup>276,277</sup>. Hace una década, los microorganismos más frecuentes que producían infección eran los bacilos Gram negativos y eran responsables de al menos una infección por período de neutropenia. Actualmente, y gracias a los



antibióticos de amplio espectro, pautas de descontaminación intestinal selectiva y otras medidas de prevención de la infección, se ha podido prevenir eficazmente la mayoría de las infecciones graves por microorganismos Gram negativos. En la última década se ha producido un cambio en la etiología microbiana de las bacteriemias en pacientes con enfermedades hematológicas, disminuyendo las bacteriemias producidas por Gram negativos y aumentando las producidas por Gram positivos<sup>229</sup> que, aunque más numerosas, causan menos morbi-mortalidad que las infecciones por Gram negativos. Sin embargo, cada vez con más frecuencia se informan sepsis e infecciones graves por microorganismos Gram positivos<sup>43,58-60,78,79</sup>.

En el caso de los enfermos inmunodeprimidos, las pautas de profilaxis antibiótica van encaminadas fundamentalmente a prevenir las bacteriemias producidas por Gram negativos, responsables de los cuadros clínicos más graves y fulminantes. Sin embargo, esta práctica implica un aumento de la colonización del tracto digestivo por microorganismos Gram positivos<sup>50,53,231</sup>, lo que favorecería un incremento del número global de infecciones producidas por estos patógenos.

Bochud et al.<sup>58</sup> sugieren la adición de penicilina o de un fármaco activo frente a microorganismos Gram positivos, sobre todo frente a estreptococos debido a la alta incidencia de estos microorganismos en su medio (30% de todas las bacteriemias en pacientes con cáncer) y a los recientes informes de cuadros sépticos por estreptococos en pacientes neutropénicos. La adición de penicilina al régimen de profilaxis con quinolonas parece que disminuye la incidencia de bacteriemia por *Streptococcus* del grupo *viridans* pero no la colonización con este tipo de microorganismo. Además, el uso prolongado de penicilina puede inducir la aparición de resistencias y podría limitar el uso de este fármaco en las pautas de

profilaxis.

Attal et al.<sup>138</sup> estudia la eficacia de vancomicina por vía sistémica para la prevención de las infecciones por Gram positivos en enfermos que van a recibir trasplante de médula ósea y encuentra que además de ser muy efectiva en la prevención, disminuyó el número de días sin fiebre y la necesidad de tratamiento empírico sin añadir una mayor toxicidad o coste. En nuestro estudio sobre la eficacia de vancomicina, norfloxacin y fluconazol versus norfloxacin y fluconazol como pautas de descontaminación intestinal selectiva no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el número de bacteriemias producidas por Gram positivos. Sin embargo, se produjo una mayor colonización por levaduras en el tracto gastrointestinal de los pacientes que recibían la pauta que incluía vancomicina debido probablemente a la supresión tanto de la flora Gram negativa como Gram positiva, favoreciendo la proliferación de levaduras en el tracto gastrointestinal. Richet et al.<sup>68</sup> afirma que la administración de vancomicina promovía, por sí misma, la proliferación de *Candida* en el tracto gastrointestinal y que esta proliferación se asociaba a un riesgo elevado de candidemia. En nuestro estudio sólo se produjo un episodio de candidemia y, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos en ambos grupos, no pudimos observar este aumento en el número de candidemias en los pacientes colonizados por levaduras.

La mortalidad debida a la bacteriemia en nuestra serie fue del 10% en los paciente hematológicos, del 9.4% en los pacientes oncológicos, del 9.5% en los pacientes hematológicos neutropénicos y del 9.3% en los pacientes oncológicos neutropénicos. Esta tasa de mortalidad es similar a la encontrada por otros autores en series de bacteriemia en pacientes hematológicos o neutrópenicos<sup>52,75-77,84</sup> y difiere ligeramente de las encontradas en series de bacteriemia en la población

general del hospital que oscila entre el 19% y el 33% <sup>266-268</sup>. Esta baja mortalidad, así como la similitud entre las tasas de mortalidad relacionada con la infección en pacientes neutrópenicos y no neutrópenicos, puede deberse a que los enfermos son siempre ingresados cuando se inicia un episodio de neutropenia, a la precocidad en la instauración del tratamiento antibiótico empírico (generalmente con asociaciones de antibióticos) y al gran número de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos que se acompañan habitualmente de una evolución clínica menos grave.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la etiología de las bacteriemias relacionadas con el exitus entre los pacientes hematológicos y oncológicos. Los microorganismos Gram negativos fueron los más frecuentemente aislados, seguidos de los Gram positivos, hongos, bacteriemias polimicrobianas y anaerobios. El número de exitus relacionados con la bacteriemia según cada tipo de microorganismo tampoco fue estadísticamente diferente en ambos grupos, es decir, los microorganismos Gram negativos no produjeron más muertes entre los pacientes hematológicos que entre los pacientes oncológicos. En cuanto a los pacientes neutropénicos de ambos grupos, sí se encontraron diferencias en la etiología de las bacteriemias relacionadas con el exitus, siendo estadísticamente más frecuentes ( $p=0.038$ ) los microorganismos Gram negativos en los pacientes neutropénicos oncológicos que en los hematológicos, posiblemente reflejando, como ya se ha dicho, la falta de profilaxis antibiótica en los pacientes neutropénicos oncológicos. Sin embargo, el número de exitus según el tipo de microorganismo no fue diferente entre ambos grupos, es decir, que aunque se produzcan más bacteriemias por Gram negativos entre los pacientes neutropénicos oncológicos que se mueren, los microorganismos Gram negativos no producen más exitus en un grupo que en otro.

También sorprende, al contrario que en otras series<sup>272</sup>, la baja mortalidad asociada a la bacteriemia polimicrobiana (7.4% en pacientes hematológicos y 10% en pacientes hematológicos neutropénicos). Una posible explicación para este hecho es que la mayoría de las bacteriemias polimicrobianas en estos pacientes está producida por dos microorganismos Gram positivos que generalmente están asociados con una menor mortalidad.

El análisis univariante de la mortalidad relacionada con la infección, tanto en los pacientes hematológicos como en los pacientes oncológicos, muestra que la neutropenia no se asoció con una mayor mortalidad debida a la infección, a diferencia de lo publicado por otros autores<sup>266</sup>. El análisis multivariante en los pacientes hematológicos mostró que la presencia de focalidad urinaria, el tratamiento antibiótico inadecuado y la bacteriemia no producida por microorganismos Gram positivos eran factores que aisladamente se relacionaban con el exitus. El análisis multivariante en los pacientes oncológicos sólo reveló la presencia de focalidad respiratoria como factor que aisladamente estaba relacionado con el exitus. Ehni et al.<sup>84</sup> también encontró que el principal factor asociado con la mortalidad fue la presencia de focalidad respiratoria.

## ***CONCLUSIONES***

1.-La tasa de bacteriemia en los pacientes ingresados en el servicio de Hematología fue tres veces superior a la encontrada en los pacientes del servicio de Oncología y cuatro veces superior a la del Hospital Universitario San Carlos en su totalidad.

2.-En los pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda la bacteriemia supuso un tercio de todas las infecciones.

3.-La bacteriemia producida por microorganismos Gram positivos representó dos tercios de todas las bacteriemias ocurridas en los pacientes hematológicos.

4.-La proporción de bacteriemias por microorganismos Gram positivos en pacientes hematológicos fue superior a la de los pacientes con tumores sólidos y a la de los pacientes ingresados en el resto del Hospital.

5.-La bacteriemia se presentó más frecuentemente durante un episodio de neutropenia en los pacientes hematológicos que en los pacientes con tumores sólidos.

6.-Las enfermedades de base más frecuentemente encontradas entre los pacientes hematológicos con bacteriemia fueron las leucemias agudas y entre los pacientes oncológicos las neoplasias de mama.

7.-La focalidad infecciosa más frecuente en los pacientes hematológicos no neutropénicos fue la respiratoria y en los pacientes neutropénicos la

cutáneomucosa. En los pacientes oncológicos tanto neutropénicos como no neutropénicos la infección asociada al catéter fue la focalidad infecciosa más frecuente.

8.-Aproximadamente dos tercios de las bacteriemias relacionadas con la infección del catéter en los pacientes hematológicos fueron causadas por *Staphylococcus* spp. En los pacientes oncológicos estos microorganismos causaron tres de cada cuatro bacteriemias relacionadas con la infección del catéter.

9.-El microorganismo aislado con mayor frecuencia en los episodios de bacteriemia con focalidad respiratoria fue *Streptococcus pneumoniae*. *Escherichia coli* fue la especie más frecuentemente aislada en las bacteriemias con focalidad urinaria.

10.-*Staphylococcus* coagulasa negativa fue el grupo de microorganismos Gram positivos más frecuentemente aislados, seguidos de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* grupo *viridans*.

11.-Entre los microorganismos Gram negativos, *Escherichia coli* fue el que con mayor frecuencia produjo bacteriemia en los pacientes con enfermedades neoplásicas. *Pseudomonas aeruginosa* fue el agente etiológico de menos del 10% de todos los episodios de bacteriemia ocurridos en ambos grupos. Los hongos fueron responsables del 6% de todos los episodios ocurridos en cada grupo.

12.-La bacteriemia prolongó tres veces la estancia hospitalaria de los pacientes hematológicos y oncológicos.

13.-La mortalidad global de los pacientes incluídos en nuestra serie fue del 22%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad debida a la bacteriemia, que fue aproximadamente del 10% en ambos grupos.

14.-En nuestra serie la neutropenia no se asoció con una mayor mortalidad.

15.-La bacteriemia producida por microorganismos Gram positivos causó una menor mortalidad que la producida por otros microorganismos.

16.-La presencia de focalidad urinaria, el tratamiento antibiótico inadecuado y la bacteriemia no producida por microorganismos Gram positivos fueron los factores que mostraron tener un efecto aislado sobre la mortalidad debida a la bacteriemia en los pacientes hematológicos.

17.-Los pacientes oncológicos con focalidad respiratoria presentaron una probabilidad de muerte 20 veces superior que la del resto de los pacientes.



## ***BIBLIOGRAFIA***

- 1.-Koll BS, Brown AE. The Changing Epidemiology of Infections at Cancer Hospitals. Clin. Infect. Dis. 1993; 17 (Suppl.2) S322-S328.
- 2.-Pizzo PA. Approach to the patient with prolonged granulocytopenia. Recent Results Cancer Res. 1993; 132: 57-65.
- 3.-Bodey GP, Buckley BA, Sathe YS. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. Ann. Intern. Med. 1966; 64: 328-340.
- 4.-Bodey GP, Keating MJ, McCredie KB, Elting L, Rosenbaum B, Freireich EJ. Prospective randomized trial of antibiotic prophylaxis in acute leukemia. Am. J. Med. 1985; 78: 407-416.
- 5.-Wade JC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. En Rubin RH & Young LS: Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. (Third edition). Plenum Medical Book Company. New York. 1994. 5-31.
- 6.-EORTC international antimicrobial therapy project group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J. Infect. Dis. 1978; 137: 14-29.
- 7.-Klastersky J. Empiric treatment of infection during granulocytopenia: a compresive approach. Infection. 1989; 17: 59-64.

- 8.-Pizzo PA. Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induced Neutropenia. N. Eng. J. Med. 1993; 328 (18): 1323-1332.
- 9.-Bodey GP. Antibiotics in patients with neutropenia. Arch. Intern. Med. 1984; 144: 1845-1851.
- 10.-Berenguer J, Díaz-Mediavilla J, Martínez R, Fernández A, del Pozo E, Muñoz P. Complicaciones infecciosas en pacientes neutropénicos con hemopatías malignas. Estudio prospectivo de 279 episodios de neutropenia. Med. Clin. (Barc.) 1990; 95: 481-485.
- 11.-Pizzo PA. Antimicrobial prophylaxis in the immunosuppressed cancer patients. Curr. Top. Infect. Dis. 1983; 4: 153-185.
- 12.-Rafecas FJ, Sanz MA, Gobernado M, et al. Ticarcilina-amikacina versus ceftazidima-amikacina en el tratamiento empírico de los síndromes febriles de pacientes neutropénicos. Enf. Infect. y Microbiol. Clin. 1987; 5: 23-28.
- 13.-Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a Cancer Center Review. Clin. Infect. Dis. 1992; 14: (Suppl. 1): S43-S53.
- 14.-Bodey GP, Fainstein V. Systemic candidiasis. En Bodey GP, Fainstein V. Candidiasis. Raven Press. New York. 1985; 135-168.
- 15.-Wheat LJ. Fungal infections in the immunocompromised host. En Rubin RH &

Young LS. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. (Third edition). Plenum Medical Book Company. New York. 1994. 211-237.

16.-Gurney H. The problem of neutropenia resulting from cancer therapy. Clinician. 1989; 7: 2-10.

17.-Sable CA and Donowitz GR. Infections in Bone Marrow Transplant Recipients. Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 273-284.

18.-Gómez Casares MT, Alsar MJ, Conde E, et al. Complicaciones infecciosas en el trasplante de médula ósea. Med. Clin. 1991; 96: 405-409.

19.-Seong DC, Przepiorka D, Bruner JM, Van Tassel P, Lo WK, Champlin RE. Leptomeningeal toxoplasmosis after allogeneic marrow transplantation. Case report and review of the literature. Am. J. Clin. Oncol. 1993; 16 (2): 105-108.

20.-Yau JC, Dimopoulos MA, Huan SD, et al. Prophylaxis of cytomegalovirus infection with ganciclovir in allogeneic marrow transplantation. Eur. J. Haematol. 1991; 47 (5): 371-376.

21.-Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. N. Engl. J. Med. 1991; 324 (15): 1005-1011.

- 22.-Fishman JA. *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in the immunocompromised host. En Rubin RH & Young LS. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. (Third edition). Plenum Medical Book Company. New York. 1994. 275-334.
- 23.-Schimpff SC, Young VM, Greene VH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann. Intern. Med. 1972; 77: 707-714.
- 24.-Rubin M, Hathorn J.W, Marshall D, et al. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Ann. Intern. Med. 1988; 108: 30-35.
- 25.-Langley J, Gold R. Sepsis in febrile neutropenic children with cancer. Pediatr. Infect. Dis. J. 1988; 7: 34-37.
- 26.-Menichetti F, Del Favero A. The role of Gram-positive therapy in the neutropenic patient. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 27 (Suppl.B): S51-S60.
- 27.-EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive septicemias in granulocytopenic cancer patients. Eur. J. Cancer 1990; 26: 569-574.
- 28.-Cohen J, Worsley AM, Goldman JM, Donnelly JP, Catovsky D, Galton DA. Septicaemia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with leukaemia. Lancet 1983; 21: 1452-1454.

- 29.-Henslee J, Bostrom B, Weisdorf D, Ramsay N, McGlave P, Kersey J. Streptococcal sepsis in bone marrow transplant patients [letter]. Lancet 1984; 18: 393.
- 30.-Pizzo PA, Ladisch S, Witebsky FG. Alpha-hemolytic streptococci: clinical significance in the cancer patient. Med. Ped. Onc. 1978; 4: 367-370.
- 31.-Pizzo PA, Ladisch S, Simon RM, Gill FA, Levine AS. Increasing incidence of gram-positive sepsis in cancer patients. Med. Ped. Oncol. 1978; 5: 241-244.
- 32.-Kilton LJ, Fossieck BE Jr, Cohen MH, Parker RH. Bacteremia due to gram-positive cocci in patients with neoplastic disease. Am. J. Med. 1979; 66: 596-602.
- 33.-Lowder JN, Lazarus HM, Herzig RH. Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection. Arch. Int. Med. 1982; 142: 1456-1459.
- 34.-Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann. Int. Med. 1987; 97: 503-508.
- 35.-Winston DJ, Dudnick DV, Chapin M, Ho WG, Sale RP, Martin MJ. Coagulase negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. Arch. Int. Med. 1983; 143: 32-36.

- 36.-Friedman LE, Brown AE, Miller DR, Armstrong D. *Staphylococcus epidermidis* septicemia in children with leukemia and lymphoma. Am. J. Dis. Child. 1984; 138: 710-719.
- 37.-Ladisch S, Pizzo PA. *Staphylococcus aureus* sepsis in children with cancer. Pediatrics 1978; 61: 231-234.
- 38.-Miser JS, Miser AW. *Staphylococcus aureus* sepsis in childhood malignancy. Am. J. Dis. Child. 1980; 134: 831-833.
- 39.-Carney DN, Fossieck BE Jr, Parker RH, Minna JD. Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* in patients with cancer: report of 45 cases in adults and review of the literature. Rev. Infect. Dis. 1982; 4: 1-12.
- 40.-Grossi M, Green DM. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Oncology 1983; 40: 321-325.
- 41.-Mascret B, Maraninchi D, Gastaut JA, et al. Risk factors for streptococcal septicaemia after marrow transplantation. Lancet 1984; 1: 1185-1186.
- 42.-Bostrom B, Weisdorf D. Mucositis and streptococcal sepsis in bone marrow transplant recipients. Lancet 1984; 1: 1120-1121.
- 43.-Karmochkine M, Brunet F, Lanore JJ, et al. Recovery from staphylococcal septicaemia in neutropenic patients without removal of the previously inserted central venous catheter. Eur. J. Med. 1993; 2 (3): 143-147.

- 44.-Uderzo C, D'Angelo P, Rizzari C, et al. Central venous catheter-related complications after bone marrow transplantation in children with hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 1992; 9 (2): 113-117.
- 45.-Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML, Parkin P, Filler R. Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patient: a prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1991; 13 (2): 130-136.
- 46.-De Pauw BE. Treatment of infection in neutropenia. Curr. Opin. Infect. Dis. 1990; 3: 197-202.
- 47.-Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. Clin. Infect. Dis. 1992; 15: 197-210.
- 48.-Hiemenz J, Skelton J, Pizzo PA. Perspective on the management of catheter related infections in cancer patients. Ped. Infect. Dis. 1986; 5: 6-11.
- 49.-Snydman DR, Sullivan B, Gill M, Gould JA, Parkinson DR, Atkins MB. Nosocomial sepsis associated with interleukin-2. Ann. Intern. Med. 1990; 112: 102-107.
- 50.-Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: A case control study of predisposing factors. Clin. Infect. Dis. 1992; 14: 1201-1207.



- 51.-Young LS. Management of infections in leukemia and lymphoma. En Rubin RH & Young LS. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. (Third edition). Plenum Medical Book Company. New York. 1994. 551-580.
- 52.-Günther G, Björkholm M, Björklind A, Engervall P, Stiernstedt G. Septicemia in patients with hematological disorders and neutropenia. Scand. J. Infect. Dis. 1991; 23: 589-598.
- 53.-Wade JC. Management of Infection in Patients with Acute Leukemia. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1993; 7 (1): 293-315.
- 54.-Grigis A, Goglio A, Parea M, Gnechi F, Minetti B, Barbui T. Nosocomial outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections in haematological patients. Eur. J. Epidemiol. 1993; 9 (4): 390-395.
- 55.-Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick CC. *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Immunocompromised Children: Analysis of Factors Associated with a Poor Outcome. Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 390-394.
- 56.-Samonis G, Anaissie E, Elting L, Bodey GP. Review of *Citrobacter* bacteremia in cancer patients over a sixteen-year period. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1991; 10 (6): 479-485.
- 57.-Awada A, Van der Auwera P, Meunier F, Daneau D, Klastersky J. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. Clin. Infect. Dis. 1992; 15: 33-48.

- 58.-Bochud PY, Eggiman Ph, Calandra Th, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P. Bacteremia Due to *Streptococcus* in Neutropenic Patients with Cancer: Clinical Spectrum and Risk Factors. Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 25-31.
- 59.-Van Der Lelie H, Van Ketel RJ, Von Dem Borne AE, Van Oers RHJ, Thomas BLM, Goudsmit R. Incidence and clinical epidemiology of streptococcal septicemia during treatment of acute myeloid leukemia. Scand. J. Infect. Dis. 1991; 23: 163-168.
- 60.-Kern W, Kurrle E, Vanek E. High risk of streptococcal septicemia after high dose cytosine arabinoside treatment for acute myelogenous leukemia. Klin. Wochenschr. 1987; 65: 773-780.
- 61.-EORTC international antimicrobial therapy project group. Combination of amikacin and carbenicillin with or without cefazolin as empirical treatment of febrile neutropenic patients. J. Clin. Oncol. 1983; 1: 597-603.
- 62.-Klastersky J, Glauser MP, Schimpff SC, Zinner SH, Gaya H, EORTC group. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1986; 29: 263-270.
- 63.-EORTC international antimicrobial therapy cooperative group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 1692-1698.

64.-EORTC International antimicrobial therapy cooperative group. National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J. Infect. Dis. 1991; 163: 951-958.

65.-EORTC International antimicrobial therapy cooperative group. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. Ann. Intern. Med. 1993; 119: 584-593.

66.-Marina NM, Flynn PM, Rivera GK, Hughes WT. *Candida tropicalis* and *Candida albicans* fungemia in children with leukemia. Cancer. 1991; 68 (3): 594-599.

67.-Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al. Chronic systemic candidiasis in acute leukemia. Ann. Hematol. 1992; 64 (5): 240-244.

68.-Richet HM, Andreumont A, Tancrede C, Pico JL, Jarvis WR. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. Rev. Infect. Dis. 1991; 13: 211-215.

69.-Iwen PC, Reed EC, Armitage JO, et al. Nosocomial invasive aspergillosis in lymphoma patients treated with bone marrow or peripheral stem cell transplants. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1993; 14 (3): 131-139.

70.-Mesnard R, Lamy T, Dauriac C, Le Prise PY. Lung abscess due to *Pseudallescheria boydii* in the course of acute leukaemia. Report of a case and

review of the literature. Acta Haematol. 1992; 87 (1-2): 78-82.

71.-Young LS. Fever and septicemia. En Rubin RH & Young LS. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. (Third edition). Plenum Medical Book Company. New York. 1994. 67-104.

72.-Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1993; 7 (5): 937-960.

73.-Klastersky J, Zinner S.H, Calandra T, et al. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. Lessons from four EORTC trials. Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. 1988; 24: S35-S45.

74.-Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases (Fourth edition). Churchill Livingstone. New York. 1995. 2675-2685.

75.-Chang HY, Rodríguez V, Narboni G, et al. Causes of death in adults with acute leukemia. Medicine (Baltimore). 1976; 55: 259-268.

76.-Qi-Nan W, Zhong-Da Q. Infection in acute leukemia: an analysis of 433 episodes. Rev. Infect. Dis. 1989; 2: supplement 7: 1613-1620.

77.-Viola MV. Acute leukemia and infection. JAMA. 1967; 201: 923-926.

78.-Van der Lelie H, Van Ketel RJ, Von dem Borne AE, Van Oers RH, Thomas BL, Goudsmit R. Incidence and clinical epidemiology of streptococcal septicemia during treatment of acute myeloid leukemia. Scand. J. Infect. Dis. 1991; 23 (2): 163-168.

79.-Henwick S, Koehler M, Patrick CC. Complications of bacteremia due to *Stomatococcus mucilaginosus* in neutropenic children. Clin. Infect. Dis. 1993; 17 (4): 667-671.

80.-Schaison G, Leverger G, Arlet G, LeBlanc TH, Perol Y. *Streptococcus mitis* and *sanguis* infection. The new nightmare in the leucopenic children. 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. (Abstract 615). Washington, DC. American Society for Microbiology. 1989.

81.-Sotiropoulos SV, Jackson MA, Woods GM, Hicks RA, Cullen J, Freeman AI. Alpha-streptococcal septicemia in leukemic children treated with continuous or large dosage intermittent cytosine arabinoside. Ped. Infect. Dis. J. 1989; 8: 755-758.

82.-Weisman SJ, Scoopo FJ, Johnson GM, Altman AJ, Quinn JJ. Septicemia in pediatric oncology patients: the significance of viridans streptococcal infections. J. Clin. Oncol. 1990; 8: 453-459.

83.-Classen DC, Burke JP, Ford CD, et al. *Streptococcus mitis* sepsis in bone marrow transplant patients receiving oral antimicrobial prophylaxis. Am. J. Med. 1990; 89: 441-446.

- 84.-Ehni WF, Reller LB, Ellison III RT. Bacteremia in granulocytopenic patients in a tertiary-care general hospital. Rev. Infect. Dis. 1991; 13: 613-619.
- 85.-Rozdzinski E, Kern W, Schmeiser T, Kurrle E. *Corynebacterium jeikeium* bacteremia at a tertiary care center. Infection. 1991; 19 (4): 201-204.
- 86.-Bodey GP, Anaissie EJ. Chronic systemic candidiasis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989; 8: 855-857.
- 87.-Tashjian LS, Abramson JS, Peakock JE Jr. Focal hepatic candidiasis: a destined clinical variant of candidiasis in immunocompromised patients. Rev. Infect. Dis. 1984; 6: 689-703.
- 88.-Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. Ann. Intern. Med. 1988; 108: 88-100.
- 89.-Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J. Infect. Dis. 1990; 161: 381-396.
- 90.-Lowell SY. Combination or single drug therapy for gram negative sepsis. En: Current clinical topics in infectious diseases. Ed. Mc Graw-Hill.
- 91.-Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1993; 7 (5): 919-935.

- 92.-Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, et al. (Consensus panel). The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. J. Infect. Dis. 1990; 161: 397-401.
- 93.-Bodey GP. Antibiotics in patients with neutropenia. Arch. Intern. Med. 1984; 144: 1845-1851.
- 94.-Kramer BS, Pizzo PA, Robichaud KJ, Witesbsky F, Wesley R. Role of serial microbiologic surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. Am. J. Med. 1982; 72: 561-568.
- 95.-Saunders GL, Hammond JMJ, Potgieter PD, Plumb HA, Forder AA. Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract (SDD). J. Antimicrob. Chemother. 1994; 34: 529-544.
- 96.-De Jong PJ, De Jong MD, Kuijper EJ, Van der Lelie H. The value of surveillance cultures in neutropenic patients receiving selective intestinal decontamination. Scand. J. Infect. Dis. 1993; 25 (1): 107-113.
- 97.-Keating MJ, Bodey GP, Valdivieso M, Rodriguez V. A randomized comparative trial of three aminoglycosides. Comparison of continuous infusions of gentamicin, amikacin and sisomicin combined with carbenicillin in the treatment of infections in neutropenic patients with malignancies. MEDICINE. 1979; 58 (2): 159-170.
- 98.-Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 849-

859.

99.-Rafecas FJ, Sanz MA, Gobernado M, Martín-Aragonés G, Martínez JA, Sayas MJ. Ticarcilina-amikacina versus ceftacidima-amikacina en el tratamiento empírico de los síndromes febriles de pacientes neutropénicos. Enf. Infecc. y Microbiol. Clin. 1987; 5: 7-12.

100.-Gibson J, Johnson L, Snowdon L, et al. Single daily ceftriaxone and tobramycin in the empirical management of febrile neutropenic patients: a randomised trial. Int. J. Hematol. 1993; 58 (1-2): 63-72.

101.-Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Fortner CL, Standiford HC, Wiernik PH. Piperacillin or ticarcillin plus amikacin. A double-blind prospective comparison of empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. Am. J. Med. 1981; 71: 983-990.

102.-Winston DJ, Barnes RC, Ho WG, Young LS, Champlin RE, Gale RP. Moxolactam plus piperacillin versus moxolactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients. Am. J. Med. 1984; 77: 442-450.

103.-Mackie MJ, Reilly JT, Purohit S, Bartzokas CA. A randomized trial of Timentin and tobramycin versus piperacillin and tobramycin in febrile neutropenic patients. J. Antimicrob. Chemother. 1986; 17 (Suppl.C): S219-S224.

104.-De Jongh CA, Wade JC, Schimpff SC, et al. Empiric antibiotic therapy for suspected infection in granulocytopenic cancer patients. Am. J. Med. 1982; 73:



89-96.

105.-Bodey GP, Fainstein V, Elting LS, et al.  $\beta$ -Lactam regimens for the febrile neutropenic patient. Cancer 1990; 65: 9-16.

106.-Bodey GP. Evolution of antibiotic therapy for infection in neutropenic patients: studies at M.D. Anderson Hospital. Rev. Infect. Dis. 1989; 11 (Suppl.7): S1582-S1590.

107.-Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N. Engl. J. Med. 1986; 28: 552-558.

108.-De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA, et al. Antibiotic synergism and response in Gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. Am. J. Med. 1986; 80 (Suppl.5C): 96-100.

109.-Schimpff S, Satterlee W, Mae Youg V, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N. Engl. J. Med. 1971; 13: 1061-1065.

110.-Bodey GP, Ketchel SJ, Rodríguez V. A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. Am. J. Med. 1979; 67: 608-616.

111.-Winston DJ, Ho WG, Young LS, Hewitt WL, Gale RP. Piperacillin plus

amikacin therapy v carbenicillin plus amikacin therapy in febrile, granulocytopenic patients. Arch. Intern. Med. 1982; 142: 1663-1667.

112.-Kelsey SM, Weinhardt B, Pocock CE, Shaw E, Newland AC. Piperacillin/tazobactam plus gentamicin as empirical therapy for febrile neutropenic patients with haematological malignancy. J. Chemother. 1992; 4 (5): 281-285.

113.-Pico JL, Marie JP, Chiche D, et al. Should vancomycin be used empirically in febrile patients with prolonged and profound neutropenia? Results of a randomized trial. Eur. J. Med. 1993; 2 (5): 275-280.

114.-Preis S, Jurgens H, Friedland C, Oudekotte-David AA, Thomas L, Gobel U. Ceftriaxone alone or in Combination with Teicoplanin in the Management of Febrile Episodes in Neutropenic Children and Adolescents with Cancer on an Outpatient Base. Klin. Padiatr. 1993; 205 (4): 295-299.

115.-Meunier F, Van der Auwera P, Aoun M, Ibrahim S, Tulkens PM. Empirical antimicrobial therapy with a single daily dose of ceftriaxone plus amikacin in febrile granulocytopenic patients: a pilot study. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 27 (suppl): S129-S139.

116.-Viscoli C, Moroni C, Boni L, et al. Ceftazidime plus Amikacin versus Ceftazidime plus Vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. Rev. Infect. Dis. 1991; 13: 397-404.

117.-Huijgens PC, et al. Imipenem-cilastatin for empirical therapy in neutropenic

patients with fever: an open study in patients with hematologic malignancies. Eur. J. Haematol. 1991; 46: 42-46.

118.-Donnelly JP, de Pauw BE. Diagnosis and treatment of infection. Curr. Opin. Infect. Dis. 1992; 5: 415-421.

119.-Mortimer J, Miller S, Black D, Kwok K, Kirby WM. Comparison of cefoperazone and mezlocillin with imipenem as empiric therapy in febrile neutropenic cancer patients. Am. J. Med. 1988; 85 (Suppl.1A): 17-20.

120.-Spencer RC, Taylor AKM, Winfield DA. A comparative efficacy and safety study of teicoplanin plus aztreonam versus gentamicin plus piperacillin in haematology oncology patients with clinically diagnosed septicaemia. Br. J. Haematol. 1990; 76 (Suppl.2): S30-S34.

121.-Bodey G, Reuben A, Elting L, et al. Comparison of two schedules of cefoperazone plus aztreonam in the treatment of neutropenic patients with fever. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1991; 10 (7): 551-558.

122.-Kelsey SM, Shaw E, Newland AC. Aztreonam plus vancomycin versus gentamicin plus piperacillin as empirical therapy for the treatment of fever in neutropenic patients: a randomised controlled study. J. Chemother. 1992; 4 (2): 107-113.

123.-Johnson PRE, Liu Yin JA, Tooth JA. A randomized trial of high-dose Ciprofloxacin versus Azlocilin and Netilmicin in the empirical therapy of febrile

neutropenic patients. J. Antimicrob. Chemother. 1992; 30: 203-214.

124.-Kelsey SM, Collins PW, Delord C, Weinhard B, Newland AC. A randomized study of teicoplanin plus ciprofloxacin versus gentamicin plus piperacillin for the empirical treatment of fever in neutropenic patients. Br. J. Haematol. 1990; 76 (Suppl.2): S10-S13.

125.-Lim SH, Smith MP, Goldstone AH, Machin SJ. A randomized prospective study of ceftazidime and ciprofloxacin with or without teicoplanin as an empiric antibiotic regimen for febrile neutropenic patients. Br. J. Haematol. 1990; 76 (Suppl.2): S41-S44.

126.-Moody JA, Fasching CE, Peterson LR, Gerding DN. Ceftazidime and amikacin alone and in combination against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1987; 6: 59-67.

127.-Bodey GP. Empirical Antibiotic Therapy for Fever in Neutropenic Patients. Clin. Infect. Dis. 1993; 17 (Suppl.2) S378-S385.

128.-Wade JC. Antibiotic therapy for the febrile granulocytopenic cancer patient: combination therapy vs. monotherapy. Rev. Infect. Dis. 1989; 11 (Suppl.7): S1572-S1581.

129.-Wade JC, Johnson DE, Bustamante CI. Monotherapy for empiric treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. Am. J. Med. 1986; 80 (Suppl.5C): 85-95.

130.-Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, et al. Potential of mezlocillin as empiric single-agent therapy in febrile granulocytopenic cancer patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1980; 18 (2): 299-306.

131.-Rolston KV, Berkey P, Bodey GP, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. Arch. Intern. Med. 1992; 152: 283-291.

132.-Miller JA, Butler T, Beveridge RA, et al. Efficacy and tolerability of imipenem-cilastatin versus ceftazidime plus tobramycin as empiric therapy of presumed bacterial infection in neutropenic cancer patients. Clin. Ther. 1993; 15 (3): 486-499.

133.-Takeda T, Hatae Y, Nakadate H, et al. A multi-institutional study on the efficacy and toxicity of imipenem/cilastatin sodium in severe infections complicating hematological diseases and cancers in children. Study Group of Infectious Diseases in Pediatric Hematology/Oncology in Hokkaido. Jpn. J. Antibiot. 1993; 46 (5): 388-396.

134.-Verhagen C, Pauw BE, Donnelly JP, Williams KJ, Witte T, Janssen TP. Ceftazidime alone for treating *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in neutropenic patients. J. Infect. 1986; 13: 125-131.

135.-Samuelsson J, et al. Ceftazidime as initial therapy in febrile patients with acute leukemia during induction chemotherapy. Scand. J. Infect. Dis. 1992; 24: 89-96.

136.-Rubinstein E, Potgieter P, Davey P, Norrby SR. The use of fluoroquinolones in neutropenic patients - analysis of adverse effects. J. Antimicrob. Chemother. 1994; 34: 7-19.

137.-Klastersky J. Infections in compromised hosts. Considerations on prevention. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1989; 25: (Suppl 1) S53-S61.

138.-Attal M, Schlaifer D, Rubie H, et al. Prevention of gram-positive infections after bone marrow transplantation by systemic vancomycin: a prospective, randomized trial. J. Clin. Oncol. 1991; 9 (5): 865-870.

139.-Fredlund H, Börjeman M, Kjellander J, Sjöber L, Björne L, Öhlin A. A 10-year survey of clinically significant blood culture isolates and antibiotic susceptibilities from adult patients with hematological diseases at a major Swedish hospital. Scand. J. Infect. Dis. 1990; 22: 381-391.

140.-Karp JE, Dick JD, Angelopoulos C, et al. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia: randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in patients with acute leukemia. Am. J. Med. 1986; 81: 237-242.

141.-Menichetti F. Chairman's summary. Br. J. Haematol. 1990; 76, supplement 2: 57-59.

142.-Del Favero A, Menichetti F, Gueriolini R, et al. Prospective randomized

clinical trial of teicoplanin for empiric combined antibiotic therapy in febrile granulocytopenic acute leukemia patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1987; 31: 1126-1129.

143.-Klastersky J. Management of infection in granulocytopenic patients. J. Antimicrob. Chemother. 1983; 12: 102-104.

144.-Ramphal R, Kramer BS, Rand KH, Weiner RS, Shands JW Jr. Early results of a comparative trial of ceftazidime versus cephalothin, carbenicillin and gentamicin in the treatment of febrile granulocytopenic patients. J. Antimicrob. Chemother. 1983; 12, supplement A: 81-88.

145.-Darbyshire PJ, Williamson PJ, Pedler SJ, Speller DCE, Mott MG, Oakhill A. Ceftazidime in the treatment of febrile immunosuppressed children. J. Antimicrob. Chemother. 1983; 12, supplement A: 357-360.

146.-Fainstein V, Bodey GP, Elting L, et al. A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. J. Antimicrob. Chemother. 1983; supplement 12: 101-110.

147.-Kramer BS, Ramphal R, Rand KH. Randomized comparison between two ceftazidime-containing regimens and cephalothin-gentamicin carbenicillin in febrile granulocytopenic patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1986; 30: 64-68.

148.-Rolston KVI, Nguyen H, Amos G, Elting L, Fainstein V, Bodey GP. A randomized double-blind trial of vancomycin versus teioplanin for the treatment of

gram-positive bacteremia in patients with cancer. J. Infect. Dis. 1994; 169: 350-355.

149.-Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, et al., and the GIMEMA Infection Program. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. Antimicrob. Agents Chemother. 1994; 38 (9): 2041-2046.

150.-Van Der Auwera P, Aoun M, Meunier F. Randomized study of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacterial infections in immunocompromised hosts. Antimicrob. Agents Chemother. 1991; 35: 451-457.

151.-Micozzi A, Venditti M, Amadori S, Pulsoni A, Tirindelli C, Martino P. Teicoplanin in the treatment of Gram-positive bacteraemia in neutropenic patients. Br. J. Haematol. 1990; 76 (Suppl.2): S19-S23.

152.-Meunier F, Van der Auwera P, Aoun M, Bron D. Ceftazidime plus teicoplanin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in cancer patients with granulocytopenia. Br. J. Haematol. 1990; 76 (Suppl.2): S49-S53.

153.-Nováková I, Donnelly JP, De Pauw B. Ceftazidime as monotherapy or combined with teicoplanin for initial empiric treatment of presumed bacteremia in febrile granulocytopenic patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1991; 35: 672-678.

154.-Pietro M, Micozzi A, Gentile G, Raccach R, Girmenia C, Mandelli F. Piperacillin



plus amikacin vs. piperacillin plus amikacin plus teicoplanin for empirical treatment of febrile episodes in neutropenic patients receiving quinolone prophylaxis. Clin. Infect. Dis. 1992; 15: 290-294.

155.-Graybill JR. Future directions of antifungal chemotherapy. Clin. Infect. Dis. 1992; 14: (Supl.1) S170-S181.

156.-Ponton J, Quindos G. Las micosis en la década de 1990. Enf. Infecc. y Microbiol. Clin. 1992; 10: 385-388.

157.-Bradford CR, Prentice AG, Warnock DW, Copplestone JA. Comparison of the multiple dose pharmacokinetics of two formulations of itraconazole during remission inductions for acute myeloblastic leukaemia. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 28: 555-560.

158.-Perfect JR. Antifungal therapy for infections of the compromised host. Curr. Op. Infect. Dis. 1990; 3: 221-224.

159.-Hay RJ. Overview of the treatment of disseminated fungal infections. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 28 (Suppl. B): S17-S25.

160.-Martín E, Nogales MC, Florez C, Vargas J, Sánchez A. Terapia de las infecciones por patógenos oportunistas: hongos. Enf. Infecc. y Microbiol. Clin. 1989; 7 (Supl.1): 96-100.

161.-López-Berestein G. Liposomal-amphotericin B in the treatment of systemic

mycoses in patients with cancer. En Holmberg K, Meyer RD. Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections. Raven Press. 1989; 159-166.

162.-Chopra R, Blair S, Strang J, Cervi P, Patterson KG, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of fungal infections in neutropenic patients. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 28 (Suppl.B): 93-104.

163.-Ringdén O, Meunier F, Tollemar J, et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 28 (Suppl.B): 73-82.

164.-Bodey GP. Azole antifungal agents. Clin. Infect. Dis. 1992; 14 (Suppl. 1): S161-S169.

165.-Fainstein V, Bodey GP, Elting L, Maksymiuk A, Keating M, McCredie KB. Amphotericin B or ketoconazole therapy of fungal infections in neutropenic cancer patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1987; 31: 11-15.

166.-Walsh TJ, Rubin M, Harthorn J, et al. Amphotericin B vs high-dose ketoconazole for empirical antifungal therapy among febrile granulocytopenic cancer patients. A prospective, randomized study. Arch. Intern. Med. 1991; 151: 765-770.

167.-Laine L, Contreas C, Islam MZ, DeBruin M. Multicenter Study Group. A prospective randomized, double-blind trial of fluconazol vs. ketoconazole for

candida esophagitis final results. Gastroenterology. 1991; 100 (5 Pt 2): A591.

168.-Akova M, Akalin HE, Uzun Ö, et al. Efficacy of fluconazole in the treatment of upper gastrointestinal candidiasis in neutropenic patients with cancer: factors influencing the outcome. Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 298-304.

169.-Lapierre V, Marie JP, Pico JL, et al. Intravenous fluconazole (Flu) versus intravenous amphotericin B (AmB) in the management of febrile neutropenic patients: a multicentric randomized study. Abst. 624 In 32 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Anaheim. California. 1992.

170.-Ikemoto H. A clinical study of fluconazole for the treatment of deep mycoses. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1989; 12 (suppl. 4): S239-S247.

171.-Roder BL, Sonnenschein C, Hartzen SH. Failure of fluconazole therapy in *Candida krusei* fungemia. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1991; 10: 173.

172.-Laguna F, Rodríguez-Tudela JL, Enríquez A. Fungemia due to fluconazole-resistant *Candida albicans* in a patient with AIDS. Clin. Infect. Dis. 1994; 19: 542-543.

173.-Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive Aspergillosis with itraconazole. Am. J. Med. 1989; 86:791-800.

174.-Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuyne H, Verbist L, DeBeule K. Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: correlation with

plasma levels. Mycoses. 1989; 32 (Suppl. 1): S103-S108.

175.-Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole therapy of fungal infections: Endemic and opportunistic mycoses. En Holmberg K., Meyer R.D. *Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections*. Raven Press. 1989; 145-148.

176.-Bradford CR, Prentice AG, Warnock DW, Copplestone JA. Comparison of the multiple dose pharmacokinetics of two formulations of itraconazole during remission induction for acute myeloblastic leukaemia. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 28: 555-560.

177.-Prentice AG, Warnock DW, Johnson SAN, Phillips MJ, Oliver DA. Multiple dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in autologous bone marrow transplant recipients. J. Antimicrob. Chemother. 1994; 34: 247-252.

178.-Graybill JR. Azole therapy of systemic fungal infections. En Holmberg K, Meyer RD. *Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections*. Raven Press. 1989; 133-144.

179.-Chou S. Cytomegalovirus infection. Curr. Op. Infect. Dis. 1992; 5: 427-432.

180.-Hirsch MS. Herpes group virus infections in the compromised host. En Rubin RH & Young LS. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. (Third edition). Plenum Medical Book Company. New York. 1994. 379-396.

- 181.-Verhoef J. Prevention of Infections in the Neutropenic Patient. Clin. Infect. Dis. 1993; 17 (Suppl.2) S359-S367.
- 182.-Winston DJ. Prophylaxis and treatment of infection in the bone marrow transplant recipient. Curr. Clin. Top. Infect. Dis. 1993; 13: 293-321.
- 183.-Opal SM. Prevention of infection in neutropenia. Curr. Op. Infect. Dis. 1990; 3: 203-206.
- 184.-Klasterky J, Debusschr L, Weerts D, et al. Use of oral antibiotics in protected units environment: Clinical effectiveness and role in the emergence of antibiotics resistant strains. Pathol. Biol. (París) 1973; 22: 5-12.
- 185.-Shimpff SC, Greene VH, Young VM, et al. Infections prevention in acute nonlymphocytic leukemia. Laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis. Ann. Intern. Med. 1975; 82: 351-358.
- 186.-Storring RA, Jameson B, McElwin TJ, et al. Oral nonabsorbable antibiotics prevent infections in acute nonlymphoblastic leukemia. Lancet 1977; 2: 837-840.
- 187.-Boukadida J, de Montalembert M, Gaillard JL, et al. Outbreak of gut colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in immunocompromised children undergoing total digestive decontamination: analysis by pulsed-field electrophoresis. J. Clin. Microbiol. 1991; 29 (9): 2068-2071.

- 188.-Van der Waaij D, Tielemans-Speltie TM, Roeck-Houben AJ. Infection by and distribution of biotypes Enterobacteriaceae species in leukemic patients treated under ward conditions and in units for protective isolation in seven hospitals in Europe. Infection. 1977; 3: 188-194.
- 189.-Verhoef J. Selective decontamination of the intestines: An important clinical treatment modality?. Eur. J. Microbiol. Infect. Dis. 1991; 10 (6): 477-478.
- 190.-Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *P. carinii* pneumonitis. N. Engl. J. Med. 1977; 297: 1419-1426.
- 191.-Gualtieri RJ, Donowitz GR, Kaiser DL, et al. Double-blind randomized study of prophylactic trimetoprim-sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. Am. J. Med. 1983; 74: 934-940.
- 192.-Kauffman CA, Liepman MK, Bergman AG, et al. Trimetoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients. Am. J. Med. 1983; 74: 599-608.
- 193.-Zinner SH, Schimpff SC, Klastersky J, et al. Trimetoprim-sulfamethoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. Abstr. 795. In Twenty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago 1991.
- 194.-Sleijfer DTH, Mulder NH, de Vries-Hospers, et al. Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. Eur. J. Cancer. 1980; 16: 859-869.

- 195.-Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Sixma JJ, et al. Prevention of infection by trimetoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin-B in patients with acute nonlymphocytic leukaemia. Ann. Intern. Med. 1981; 95: 555-559.
- 196.-Estey E, Maksymiuk A, Smith T, et al. Infection prophylaxis in acute leukemia. Comparative effectiveness of sulfamethoxazole and trimetoprim, ketoconazole, and a combination of the two. Arch. Intern. Med. 1984; 144: 1562-1568.
- 197.-Weiser B, Lange M, Fialk M.A, et al. Prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole during consolidation chemotherapy for acute leukemia: A controlled trial. Ann. Intern. Med. 1981; 95: 436-438.
- 198.-De Jongh CA, Wade JC, Finley RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo: A double-blind comparison of infection prophylaxis in patients with small cell carcinoma of the lung. J. Clin. Oncol. 1983; 1: 302-307.
- 199.-Riben PD, Louie TJ, Lank BA, et al. Reduction in mortality from gramnegative sepsis in neutropenic patients receiving trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. Cancer. 1983; 51: 1587-1592.
- 200.-Watson JG, Powles RL, Lawson, et al. Co-trimoxazole versus non-absorbable antibiotics in acute leukaemia. Lancet. 1982; 1: 6-9.
- 201.-Wade JC, Schimpff SC, Hargadon MT, et al. A comparison trimethoprim-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of

infections in acute leukemia. N. Engl. J. Med. 1981; 304: 1057-1061.

202.-Wade JC, de Jongh CA, Newman KA, et al. Selective antimicrobial modulation as prophylaxis against infection during granulocytopenia. Trimethoprim sulfamethoxazole vs. nalidixic acid. J. Infect. Dis. 1983; 147: 624-634.

203.-Bow EJ, Louis TJ, Riben PD, et al. Randomized controlled trial comparing trimethoprim-sulfamethoxazole and trimetoprim for infection prophylaxis in hospitalized granulocytopenic patients. Am. J. Med. 1984; 76: 223-233.

204.-Enno A, Darrell J, Hows J, et al. Co-trimoxazole for prevention of infection in acute leukaemia. Lancet. 1978; 1: 395-397.

205.-Starke ID, Catowsky D, Johnson SA, et al. Co-trimoxazole alone for prevention of bacterial infection in patients with acute leukaemia. Lancet. 1982; 1: 5-6.

206.-Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, et al. A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. Am. J. Med. 1979; 66: 248-254.

207.-Pizzo PA, Robichaud KJ, Edwards, et al. Oral antibiotic prophylaxis in patient with cancer. A double-blind randomized placebo-controlled trial. J. Pediatr. 1983; 102: 125-133.



- 208.-Kramer BS, Carr DJ, Rand KH, et al. Prophylaxis of fever and infection in adult cancer patients. A placebo-controlled trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole plus erythromycin. Cancer. 1984; 53: 329-335.
- 209.-EORTC international antimicrobial therapy project group. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. J. Infect. Dis. 1984; 150 (3): 372-379.
- 210.-Wilson JM, Guiney DG. Failure of oral trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in acute leukemia. Isolation of resistant plas mids from strains of *Enterobacteriaceae* causing bacteriemia. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 16-20.
- 211.-Karp JE, Hedricksen C, Redden T, et al. Double-blind randomized trial of oral prophylactic norfloxacin on infection in acute leukemia. Abst. 149 in 25 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Minneapolis. Minnesota. 1985.
- 212.-Jhosi JH, Finley RS, Tenney JH, et al. A comparison of the efficacy and safety of norfloxacin plus amphotericin-B and cotrimoxazole plus amphotericin-B for infection prophylaxis in patients with granulocytopenia. SS4.6/9, 38/46-38/50 in 13 International Congress of Chemotherapy. Viena. Austria. 1983.
- 213.-Winston DI, Ho WG, Nakao SI, et al. Norfloxacin versus vancomycin/polymixin for prevention of infections in granulocytopenic patients. Abst. 386. En 24 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington Dc. 1984.

- 214.-Cruciani M, Concia E, Nararra A, et al. Prophylactic co-trimoxazole versus norfloxacin in neutropenic children-prospective randomized study. Infections. 1989; 17: 65-69.
- 215.-Dekker AW, Rozemberg-Arska M, Verhoef J. Infection prophylaxis in acute leukemia. A comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 7-12.
- 216.-Arning M, Wolf HH, Aul C, Heyll A, Scharf RE, Schneider W. Infection prophylaxis in neutropenic patients with acute leukaemia - a randomized, comparative study with ofloxacin, ciprofloxacin and co-trimoxazole/colistin J. Antimicrob. Chemother. 1990; 26 (Suppl. D): S137-S142.
- 217.-The GIMEMA Infection Program. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 7-12.
- 218.-Bow EJ, Rayner E, Louie TJ. Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. Am. J. Med. 1988; 84: 847-854.
- 219.-López A, Soler JA, Juliá A, Novo A, Bueno J. Profilaxis con ciprofloxacino en la neutropenia posquimioterápica de la leucemia mieloide aguda. Med. Clin. (Barc.) 1994; 102: 81-85.
- 220.-Schmeiser T, Kern WV, Hay B, Hertenstein B, Arnold R. Single-drug oral antibacterial prophylaxis with ofloxacin in BMT recipients. Bone Marrow Transplant.

1993; 12 (1): 57-63.

221.-Verhoef J, Rozemberg-Arska M, Dekker AW. Prevention of bacterial and fungal infections in granulocytopenic patients. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1989; 25: 1345-1350.

222.-Verhoef J, Rozemberg-Arska M, Dekker AW. Prevention of infection in the neutropenic patient. Rev. Infect. Dis. 1989; 11: (Suppl 7) S1545-S1550.

223.-Warren RE. Protecting neutropenic patients from bowel-derived organisms. J. Hosp. Infect. 1991; 19:(Suppl C) 43-59.

224.-Rozember-Arska M, Dekker AW, Verhoef J. Prevention in infection in granulocytopenic patients by fluorinated quinolones. Rev. Infect. Dis. 1989; 11:(Suppl 5) S1231-S1236.

225.-Pizzo PA. Considerations for the prevention of infections in patients with cancer. Rev. Infect. Dis. 1989; 11:(Suppl 7) S1551-S1563.

226.-Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, et al. Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 1-7.

227.-Daschner F. Emergence of resistance during selective decontamination of the digestive tract. Eur. J. Microbiol. Infect. Dis. 1992; 11 (1): 1-3.

- 228.-Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. Antimicrob. Agents Chemother. 1994; 38: 681-687.
- 229.-Rubio M, Palau L, Romero Vivas J, Del Potro E, et al. Predominance of Gram Positive Microorganisms as a Cause of Septicemia in Patients with Hematological Malignancies. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1994; 15 (2): 101-104.
- 230.-Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study. JAMA. 1993; 269 (5): 598-602.
- 231.-Viscoli C, Van der Auwera P, Meunier F. Gram-positive infections in granulocytopenic patients: an important issue?. J. Antimicrob. Chemother. 1988; 21, Supplement C: 149-156.
- 232.-Rozenberg-Arska M, Dekker A, Verdonck L, Verhoef J. Prevention of bacteremia caused by alpha-hemolytic streptococci by roxithromycin (RU-28965) in granulocytopenic patients receiving ciprofloxacin. Infection. 1989; 17: 240-244.
- 233.-Reents S, Goodwin SD, Singh V. Antifungal prophylaxis in immunocompromised hosts. Ann. Pharmacother. 1993; 27 (1): 53-60.
- 234.-O'Donnell MR, Schmidt GM, Tegtmeier BR, et al. Prediction of systemic fungal infection in allogenic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis

in high-risk patients. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 827-834.

235.-Meunier F. Prevention of mycoses in immunocompromised patients. Rev. Infect. Dis. 1987; 9: 408-426.

236.-Cowie F, Meller ST, Cushing P, Pinkerton R. Chemoprophylaxis for pulmonary aspergillosis during intensive chemotherapy. Arch. Dis. Child. 1994; 70: 136-138.

237.-Hansen RM, Reinerio N, Sonhle PG, et al. Ketokonazole in the prevention of candidiasis in patients with cancer. Arch. Intern. Med. 1987; 147: 710-712.

238.-Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *C. krusey* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 1274-1277.

239.-De Gregorio MW, Lee WM, Ries CA. *Candida* infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. Cancer. 1982; 50: 2780-2784.

240.-Jones PG, Kauffman CA, McAuliffe LS, et al. Efficacy of ketokonazole y nystatin in prevention of fungal infections in neutropenic patients. Arch. Intern. Med. 1984; 144: 549-551.

241.-Dekker AW, Rozember-Arska M, Sixma JJ, et al. Prevention of infection in trimethoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin-B in patients with acute nonlymphocytic leukaemia. Ann. Intern. Med. 1981; 95: 555-559.

242.-Wade JC, Schimpff SC, Hargadon MT, et al. A comparison of trimethoprim sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia. N. Engl. J. Med. 1981; 304: 1057-1062.

243.-Ezdinli EZ, O'sullivan DD, Wasser LP, et al. Oral amphotericin for candidiasis in patients with hematologic neoplasms: an autopsy study. JAMA 1979; 242: 258-260.

244.-Donnelly JP, Starke ID, Galton DA, et al. Oral ketokonazole and amphotericin B for the prevention of yeast colonization in patient wit acute leukemia. J. Hosp. Infect. 1984; 5: 83-91.

245.-Hann IM, Prentice HG, Corringhan R, et al. Ketokonazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. Lancet. 1982; 1: 826-829.

246.-Brincker H. Prevention of mycoses in granulocytopenic patients with prophylactic ketokonazole treatment. Mykosen 1983; 26: 242-247.

247.-Estey E, Maksymiuk A, Smith T, et al. Infection prophylaxis in acute leukemia. Comparative effectiveness of sulfamethoxazole and trimethoprim, ketokonazole and a combination of the two. Arch. Intern. Med. 1984; 144: 1562-1568.

248.-Meunier F, Leleux A, Snoeck R, et al. Chemoprophylaxis of fungal infections.

En Holmberg K, Meyer RD. Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections. Raven Press. 1989; 167-178.

249.-Jeffery GM, Beard ME, Ikram RB, et al. Intranasal amphotericin B reduces the frequency of invasive aspergillosis in neutropenic patients. Am. J. Med. 1991; 90 (6): 685-692.

250.-Hertenstein B, Kern WV, Schmeiser T, et al. Low incidence of invasive fungal infections after bone marrow transplantation in patients receiving amphotericin B inhalations during neutropenia. Ann. Hematol. 1994; 68: 21-26.

251.-Jorgensen CJ, Dreyfus F, Vaixeler J, et al. Failure of amphotericin B spray to prevent aspergillosis in granulocytopenic patients. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1989; 31: 327-328.

252.-Meunier F, Snoeck R, Gerain J. et al. Amphotericin B nasal spray as prophylaxis against aspergilosis in patients with neutropenia. N. Engl. J. Med. 1984. 311: 1056.

253.-Martino R, Nomdedeu J, Altes A, et al. Successful bone marrow transplantation in patients with previous invasive fungal infections: report of four cases. Bone Marrow Transplant. 1994; 13: 265-269.

254.-Cap J, Mojzesova A, Kayserova E, et al. Fluconazole in children: first experience with prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia in pediatric patients with cancer. Chemotherapy. 1993; 39 (6): 438-442.

255.-Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N. Engl. J. Med. 1991; 325 (18): 1274-1277.

256.-Chandrasekar PH, Gatny CM. The effect of fluconazole prophylaxis on fungal colonization in neutropenic cancer patients. Bone marrow transplantation team. J. Antimicrob. Chemother. 1994; 33: 309-318.

257.-Karyotakis NC, Anaissie EJ, Hachem R, Dignani MC, Samonis G. Comparison of the efficacy of polyenes and triazoles against hematogenous *Candida krusei* infection in neutropenic mice. J. Infect. Dis. 1993; 168 (5): 1311-1313.

258.-Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Ann. Intern. Med. 1993; 118 (7): 495-503.

259.-Hughes WT. Prevention of Infections in Patients with T Cell Defects. Clin. Infect. Dis. 1993; 17 (Suppl.2) S368-S371.

260.-Schmidt GM. Prophylaxis of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. Semin. Oncol. 1992; 19 (3) (Suppl. 7): 20-26.

261.-Weinthal J, Frost JD, Briones G, Cairo MS. Succesful *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis using aerosolized pentamidine in children with acute



leukemia. J. Clin. Oncol. 1994; 12 (1): 136-140.

262.-Reller LB, Murray PR, Mac Lowry JD. Cumitech 1A: Blood cultures II (Washington II JA, coordinating ed). Washington DC. American Society for Microbiology, 1982.

263.- McCabe WR, Jackson GG,. Gram negative bacteremia. I etiology and ecology. Arch. Intern. Med. 1962; 110: 847-855.

264.- Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WI. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. Am. J. Med. 1980; 69: 255-261.

265.-National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1990. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests-fourth edition; approved standard. NCCLS Document M2-A4. Villanova, Pa.: NCCLS, 1990.

266.-Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D. An analysis of community and hospital-acquired bacteraemia in a large teaching hospital in United Kingdom. Quart. J. Med. 1987; 63: 427-440.

267.-Michel MF, Priem CC. Positive blood cultures in an University Hospital in Netherlands. Infection 1981; 9: 283-289.

268.-Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. Three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. Rev. Infect. Dis. 1991; 13: 34-46.

269.-McGowan JE Jr, Barnes MW, Finland M. Bacteremia at Boston City Hospital: occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special reference to Hospital-acquired cases. J. Infect. Dis. 1975; 132 (3): 316-335.

270.-Arpi M, Victor MA, Moller JK, et al. Changing etiology of bacteremia in patients with hematological malignancies in Denmark. Scand. J. Infect. Dis. 1994; 26: 157-162.

271.-Gray JW, Pedler SJ, Craft AW, Kernahan J, Windebank KP, Pearson AD. Changing causes of septicemia in paediatric oncology patients: effect of imipenem use. Eur. J. Pediatr. 1994; 153: 84-89.

272.-Elting LS, Bodey GP, Fainstein V. Polymicrobial septicemia in the cancer patient. MEDICINE. 1986; 65 (4): 218-225.

273.-Levine AS, Schimpff SC, Graw RG Jr. et al. Hematologic malignancies and other marrow failure states: Progress in the management of complicating infections. Semin. Hematol. 1974; 11: 141-202.

274.-Estey EH, Keating MJ, McCredie KB, et al. Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. Blood 1982; 60: 309-315.

275.-Hersh EM, Bodey GP, Nies BA. Cause of death in acute leukemia. JAMA 1965; 193: 105-109.

276.-Feld R, Bodey GP. Infections in patients with malignant lymphoma treated

with combination chemotherapy. Cancer 1977; 39: 1018-1025.

277.-Notter D, Grossman P, Rosenberg SA, et al. Infections in patients with hodking 's disease Rev. Infect. Dis. 1980; 2: 761-800.